

Ginecología y Atención Primaria. Problemas clínicos

Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Severo Ochoa
Leganés (Madrid)



Coordinador
JUAN JOSÉ ESCRIBANO TÓRTOLA

Ginecología y
Atención Primaria.
Problemas clínicos

Ginecología y Atención Primaria. Problemas clínicos

Este manual de consulta ha sido elaborado en el Servicio de
Ginecología y Obstetricia del Hospital Severo Ochoa de
Leganés (Madrid)

Dr. Javier Martínez Salmeán
Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia

Coordinador

DR. JUAN JOSÉ ESCRIBANO TÓRTOLA
Facultativo Especialista en Ginecología y Obstetricia
Subdirector Médico

Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Severo Ochoa
Leganés (Madrid)

«Las manifestaciones de los autores aquí reseñadas o citadas no concuerdan necesariamente con la opinión sostenida por Schering España, S.A.»

© de los autores, 2001
© Schering España, S.A. 2001

Reservados todos los derechos
No puede reproducirse, almacenarse en
un sistema de recuperación o transmitirse
en forma alguna por medio de cualquier
procedimiento, sin previo permiso
de los titulares del Copyright



GRUPO Aula Médica, S.A.
C. I. Venecia 2. Isabel Colbrand, s/n
28050 Madrid (España)
Teléf.: 91 358 86 57 - Fax: 91 358 90 67
www.grupoaulamedica.com

Depósito Legal: M-0.000-2000
ISBN: 84-0000-000-0
SVP: 0000-0-0

PRESENTACIÓN

El objetivo que se persigue en la presentación de un texto médico consiste en destacar la característica principal sobre la que, los ávidos lectores puedan apoyarse para guiar su práctica clínica. Esta tarea no resulta difícil en este caso, ya que la intención de aclarar ideas se manifiesta como la única prioridad entre las páginas del libro que nos ocupa. Estoy plenamente convencido de que con la lectura del mismo comprobarán la excelente aportación al estudio y a la práctica que se consigue. Todo ello es posible debido al interés demostrado por los autores en aras de presentar un contenido brillante, una exposición detallada y exhaustiva de los temas con notable repercusión ginecológica y una claridad manifiesta en el manejo de los mismos. Por todo ello, y por la capacidad de afrontar la Atención Integral de la Mujer, me complace enormemente felicitarles.

DR. JAVIER MARTÍNEZ SALMEÁN
Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid).
Madrid, octubre 2001

PRÓLOGO

Con el libro que tenemos en nuestras manos pretendemos conseguir la atención a la mujer con una visión integrada y coordinada, delimitando para ello, un contenido que pueda facilitar el trabajo a los profesionales de Atención Primaria en el Área de Ginecología.

El análisis de un temario extenso, considerado de enorme importancia, refleja nuestro compromiso en alcanzar el consenso entre Especialistas en Obstetricia y Ginecología y Médicos de Atención Primaria. Esperamos que su consulta sirva de ayuda para agilizar la identificación de aquellas entidades sospechosas y colabore en la correcta orientación del cuadro clínico y de los criterios de derivación.

Mención especial merecen los Residentes en formación de la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria, futuros integrantes de Equipos de Trabajo, hacia los cuales también va dirigido este libro como herramienta de apoyo.

Cada capítulo trata de normalizar y explicar los problemas de la consulta ginecológica más frecuentes o de mayor trascendencia para nuestra población, huyendo de disquisiciones académicas o cuadros que por su escasa frecuencia son intrascendentes para el propósito que nos ocupa.

Los autores, médicos adjuntos, residentes y ex residentes del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Severo Ochoa, tienen amplia experiencia en la materia y por tanto conocen de for-

ma concreta los problemas que aparecen en el día a día, así como la sistemática diagnóstica y terapéutica para manejarlos. Hemos preferido pecar de exhaustividad para ofrecer una completa información sobre los temas que creemos de interés, antes de acotar demasiado y limitar, por tanto, la posibilidad de consulta.

El gran esfuerzo, tiempo e ilusión invertidos por todos nosotros en la elaboración de este trabajo, así como la responsabilidad que todo ello origina, no impide la aceptación de críticas o sugerencias que, conduzcan a facilitar el trabajo y potenciar el progresivo entendimiento.

Por último, quiero agradecer a los laboratorios SCHERING ESPAÑA, S.A., su colaboración desinteresada en la publicación y distribución del libro.

DR. JUAN JOSÉ ESCRIBANO TÓRTOLA
Madrid, octubre 2001

ÍNDICE DE AUTORES

DRA. ROSA ABAD SANZ
DRA. BELÉN ACEVEDO MARTÍNEZ
DRA. ELENA ÁLVAREZ CASTAÑO
DRA. MÓNICA ÁLVAREZ SÁNCHEZ
DR. JOSÉ FÉLIX BÉRTOLO GONZÁLEZ
DRA. M.^a ANTONIA CHÁVEZ GUARDADO
DRA. EVA DE DIEGO RIVERA
DRA. M.^a DOLORES DIESTRO TEJADA
DR. MARIANO DURÁN ROMÁN
DR. JUAN JOSÉ ESCRIBANO TÓRTOLA
DRA. PILAR FERREIRO TRIGO
DR. JUAN MANUEL GILES JIMÉNEZ

DRA. MARÍA HIGUERAS CONDE
DRA. BEATRIZ JULIÁ ROMERO
DRA. M.^a ANGELES MANZANARES RUIZ
DR. CARLOS JAVIER MAROTO DÍAZ
DRA. NATALIA MARTÍN BERMEJO
DR. VÍCTOR MARTÍNEZ IRIGOYEN
DR. GUILLERMO PEDROVIEJO DÍAZ
DRA. INGRID PÉREZ MARTÍNEZ
DR. JAVIER PÉREZ PEDREGOSA
DRA. GLORIA RODEA GASPAR
DRA. MARÍA TEULÓN GONZÁLEZ

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	V
PRÓLOGO	VII
CAPÍTULO 1. Anatomía del aparato genital femenino. Recuerdo anatómico de los genitales externos-internos.....	1
<i>J. J. Escribano, G. Rodea y N. Martín</i>	
CAPÍTULO 2. Historia clínica en ginecología. Orientación a la exploración ginecológica	7
<i>P. Ferreiro y J. J. Escribano</i>	
La mama y su exploración clínica	15
<i>E. Álvarez y J. J. Escribano</i>	
CAPÍTULO 3. Hormonas femeninas Eje hipotálamo-hipófisis-gónada	21
<i>G. Rodea, J. J. Escribano y M. A. Chávez</i>	
CAPÍTULO 4. Ciclo menstrual Cronología y regulación hormonal	29
<i>J. J. Escribano, G. Rodea y B. Juliá</i>	
CAPÍTULO 5. Anticoncepción hormonal Aplicación y contraindicaciones	35
<i>J. J. Escribano, G. Rodea y V. Martínez</i>	

CAPÍTULO 6. Dolor abdominal ginecológico	
Enfermedad pélvica inflamatoria	47
<i>J. J. Escribano, G. Rodea y B. Juliá</i>	
Embarazo extrauterino	55
<i>G. Pedroviejo y N. Martín</i>	
Endometriosis	67
<i>C. J. Maroto y M. A. Manzanares</i>	
Tumorações del útero y de los anejos	83
<i>M. Durán, J. Giles y J. J. Escribano</i>	
Dismenorrea	93
<i>J. Pérez Pedregosa, M. Higuera y J. J. Escribano</i>	
 CAPÍTULO 7. Hemorragia uterina anómala	
Hemorragia disfuncional	101
<i>B. Juliá, M. A. Chávez y J. J. Escribano</i>	
Hemorragias de etiología orgánica	108
<i>E. De Diego, M. Álvarez y J. J. Escribano</i>	
 CAPÍTULO 8. Amenorreas	
Concepto y clasificación	123
<i>M. Álvarez, B. Acevedo y J. J. Escribano</i>	
 CAPÍTULO 9. Hiperprolactinemia. Prolactinoma	
Protocolo clínico y terapéutico	135
<i>J. J. Escribano, G. Rodea y M. A. Manzanares</i>	
 CAPÍTULO 10. Hiperandrogenismo	
Evaluación diagnóstica y terapéutica.....	145
<i>B. Acevedo, I. Pérez y J. J. Escribano</i>	
 CAPÍTULO 11. Anovulación crónica	
Síndrome de Ovario Poliquístico.....	161
<i>I. Pérez, B. Acevedo y J. J. Escribano</i>	
 CAPÍTULO 12. Menopausia	
Terapia Hormonal Sustitutiva	171
<i>J. J. Escribano, M. Álvarez y J. Giles</i>	

CAPÍTULO 13. Infecciones del tracto genital inferior	
Vulvovaginitis	193
<i>G. Rodea, M. D. Diestro y J. J. Escribano</i>	
Infecciones víricas	211
<i>B. Juliá, I. Pérez y J. J. Escribano</i>	
HIV y su repercusión ginecológica	221
<i>J. F. Bértolo, J. J. Escribano y M. A. Manzanares</i>	
CAPÍTULO 14. Patología benigna de la mama	
Trastornos funcionales, inflamatorios e infecciosos	229
<i>M. Teulón y J. J. Escribano</i>	
Tumores mamarios benignos	240
<i>G. Rodea, V. Martínez y J. J. Escribano</i>	
CAPÍTULO 15. Cáncer ginecológico	
Importancia del despistaje y diagnóstico precoz	247
<i>E. Álvarez E y J. J. Escribano</i>	
CAPÍTULO 16. Patología maligna de la mama	
Cáncer de mama	259
<i>P. Ferreiro y J. J. Escribano</i>	
CAPÍTULO 17. Patología no infecciosa de la vulva	
Enfermedades benignas	273
<i>E. Álvarez y J. J. Escribano</i>	
Patología premaligna y maligna de vulva	277
<i>G. Pedroviejo y R. Abad</i>	
CAPÍTULO 18. Fármacos en ginecología	
Vademécum	287
<i>J. J. Escribano y R. Abad</i>	

1

Anatomía del aparato genital femenino

Recuerdo anatómico de los genitales externos-internos

J. J. Escribano, G. Rodea y N. Martín

Genitales externos

Vulva

Labios mayores

Pliegues cutáneos que limitan ambos lados de la hendidura vulvar y se dirigen al Monte de Venus, situado por encima de la sínfisis púbica. Contienen glándulas sebáceas y sudoríparas y están formados por tejido adiposo.

Labios menores

Situados por dentro de los labios mayores, de tejido conjuntivo, carentes de folículos pilosos. Rodean el vestíbulo vaginal. Su separación permite visualizar además el meato uretral, a unos 2 cm debajo del clítoris. Por arriba forman el prepucio del clítoris, que cubre el glande del mismo.

Clítoris

Órgano erectil constituido por un cuerpo cavernoso venoso cuyas dos raíces se insertan en las ramas isquiopúbicas. Ambas raíces están cubiertas por el músculo isquiocavernoso.

Vestíbulo vaginal

Entrada a los genitales internos. En ella se encuentran el himen, membrana delgada y vascularizada que separa el vestíbulo de la vagina, los conductos de las glándulas de Skene, en la cara posterolateral del meato, y los conductos de las glándulas de Bartholino, a ambos lados del vestíbulo, en el tercio medio del orificio vaginal, en la hendidura que separa el himen de los labios menores.

Genitales internos

Vagina

Conducto musculomembranoso con una cavidad virtual de 8-10 cm de longitud que rodea el cuello uterino en su parte proximal formando dos fondos de saco, anterior y posterior. En su porción distal termina en el introito o vestíbulo vaginal.

Útero

Órgano de músculo liso, en forma de pera y de longitud 8 cm. Se divide en cuerpo y cuello (cérvix), separados entre sí por un estrechamiento o istmo. En la porción intravaginal del cérvix o portio se visualiza el orificio cervical externo, que comunica con el canal endocervical hasta el orificio cervical interno y los labios anterior y posterior. La cavidad uterina es de forma triangular y aplanada, presentando los orificios tubáricos (ostium) en sus extremos superiores.

Trompas de Falopio

Emergen a ambos lados del útero, en su porción superior, de 10-12 cm de longitud y discurren por el borde superior del ligamento ancho. Comunican la cavidad uterina y peritoneal. Se distinguen la porción intrauterina o intersticial, ístmica y ampular con sus fimbrias, que comunica con la cavidad abdominal.

Ovario

Glándulas germinales con forma de almendra de unos 5 cm de largo, 3 de ancho y 2 de grosor, según la época reproductiva, situados en la fosa ovárica, entre la bifurcación de la arteria ilíaca primitiva.

Otras estructuras

Diafragma pélvico (suelo de la pelvis)

División musculotendinosa en forma de embudo entre la cavidad pélvica y el periné. Es el punto de fijación para las vísceras pélvicas. Formado por el músculo elevador del ano y el cóccigeo, que se extienden desde las paredes pélvicas laterales hacia abajo, para unirse en línea media, insertándose en la porción terminal de la uretra, vagina y ano. Por delante dejan un espacio libre donde se coloca el diafragma urogenital.

Periné

Zona limitada por la sínfisis púbica, ligamento arqueado, ramas isquiopúbicas, tuberosidad isquiática, ligamentos sacrotuberosos, sacro y cóccix. El suelo del periné está compuesto por la piel y dos capas de fascia superficial (de Colles). La parte más profunda la integra el diafragma pélvico. La línea transversa que une las tuberosidades isquiáticas divide el periné en un triángulo anterior urogenital (diafragma urogenital atravesado por uretra y vagina) y uno posterior o anal (contiene el conducto anal, sus esfínteres y las fosas isquiorrectales). La musculatura del periné está constituida por los músculos bulbocavernosos e isquiocavernosos, perineales transversos superficiales y profundos, el esfínter uretral y el esfínter anal externo.

Fijaciones de los órganos a la pelvis

Ligamentos redondos. Unen el cuerno uterino con el pubis a través del canal inguinal, para terminar en los labios mayores.

Ligamentos úterosacos. Unen la porción postero-superior del cérvix a las zonas laterales del sacro.

Ligamentos anchos. Formado por hojas peritoneales, anterior y posterior, que revisten las dos caras uterinas y rodean en su parte superior la trompa. Producen una fijación lateral a la pelvis.

Ligamentos cardinales o de Mackenrodt. Situados en el parametrio o zona lateral del cérvix y en la base del ligamento ancho. Fijan el cuello uterino (istmo) a la pared pélvica.

Vascularización

La irrigación de los órganos genitales internos procede de las ramas hipogástricas (ilíacas internas) de las arterias ilíacas comunes, a excepción de las arterias ováricas, hemorroidal superior y sacra media.

El ovario se irriga de dos arterias, la ovárica, procedente de la aorta abdominal y una rama ovárica procedente de la arteria uterina. Su circulación de retorno transcurre por la vena ovárica izquierda hacia la renal izquierda y por la vena ovárica derecha hacia la cava inferior.

La trompa recibe su vascularización de la arteria tubárica, rama de la uterina y de un ramo tubárico de la arteria ovárica.

El útero se abastece de la arteria uterina, rama anterior de la arteria hipogástrica. A nivel del istmo se incurva y el uréter cruza por debajo, a unos 2 cm de la arteria. Origina una rama ascendente que se anastomosa con la arteria ovárica, y una rama descendente que irriga la porción superior de la vagina. El retorno venoso de esta zona se realiza por el plexo uterovaginal que desemboca en las venas ilíacas internas.

La vascularización de los genitales externos se realiza por la arteria del clítoris procedente de la pudenda interna y de ésta hacia los labios mayores de la vulva.

Drenaje linfático

En general los vasos linfáticos siguen un recorrido paralelo al de la vascularización, recibiendo idéntico nombre. Los ganglios ingui-

nales superficiales drenan los genitales externos, el tercio inferior de vagina, periné y región perianal. Los ganglios inguinales profundos (femorales) representan una continuación en el drenaje linfático. Los ganglios ilíacos externos reciben conexión de los ganglios femorales, de los genitales externos, del útero y de los ganglios hipogástricos, que a su vez reciben vasos aferentes del útero, vagina, vejiga y porción inferior del recto. Estos grupos ganglionares se comunican con el siguiente escalón o ganglios ilíacos comunes, que además reciben aferencias de las vísceras. Los linfáticos eferentes alcanzan la cadena ganglionar periaórtica, que desemboca en los troncos lumbares que finalizan en el conducto torácico.

Inervación

Los genitales internos se inervan a través del sistema autónomo mediante los plexos hipogástrico superior o nervio presacro, hipogástrico medio e inferior, que en la cercanía de la pelvis se denominan plexo pélvico. Se divide en el plexo rectal, uterovaginal y vesical. Los plexos ováricos proceden de los plexos aórtico y renal.

Los genitales externos y periné se inervan principalmente por el nervio pudendo, que procede de las ramas anteriores de los nervios sacros II, III y IV, y se divide en el nervio hemorroidal inferior, perineal y el nervio dorsal del clítoris.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas Rabe. *Memorix especial. Ginecología* (ed). Iatros. Barcelona. España, 1994.
2. Sobotta. *Atlas de Anatomía. Tomo II. Ed. Médica Panamericana.* 1982.
3. Netter FH. *Sistema Reprodutor. Ciba. Ilustraciones Médicas. Tomo II. Salvat,* 1982.
4. Martínez A, Calleja MA. *Anatomía del aparato genital femenino. Manual de residentes de Obstetricia y Ginecología.* ENE Publicidad. Madrid. 1997:339-351.
5. Benz J, Glatthar E. *Guía de Ginecología.* Ed. Grass. 4ª edición. Barcelona. 1991.

2 Historia clínica en ginecología

Orientación a la exploración ginecológica

P. Ferreiro y J. J. Escribano

La anamnesis y la exploración dirigida son dos pasos fundamentales para la orientación del diagnóstico en la paciente ginecológica. Describimos brevemente aquellos puntos en los que debemos insistir en la anamnesis y los procedimientos básicos de exploración clínica del útero y los ovarios.

Anamnesis

Es el primer paso en el estudio de la paciente ginecológica, y si se dirige correctamente puede ser la clave de un diagnóstico exacto. Debe proporcionarnos, junto con la exploración, datos suficientes para saber qué entidades patológicas debemos sospechar, qué pruebas complementarias debemos solicitar y ayudarnos a interpretar estas últimas.

Existen puntos comunes con cualquier otra anamnesis, y otros puntos más específicos de nuestra especialidad, como son:

- Datos de filiación.
- Antecedentes personales en general: problemas médicos u operaciones previas, tratamientos que realiza en la actualidad, problemas alérgicos, hábitos nocivos, etc.
- Antecedentes familiares, insistiendo especialmente en los referidos a la esfera ginecológica, como cáncer de mama,

endometrio u ovario en familiares cercanos (sobre todo madre o hermanas).

- Antecedentes obstétricos: número de embarazos, tanto a término como acabados en aborto o parto pretérmino, presencia o no de patología en el curso de los mismos, número de partos y si fueron normales o distócicos (quirúrgicos o instrumentales) y si la lactancia fue materna o artificial. La edad del primer embarazo puede tener interés también de cara a valorar el riesgo de patología mamaria maligna, más frecuente en nulíparas o en mujeres con primer parto a término en edad tardía. También deben recogerse los antecedentes de esterilidad si existen, tanto si es primaria (nunca estuvo embarazada) como secundaria (cuando hubo previamente algún embarazo). En general se suele iniciar un estudio de la pareja por esterilidad cuando no han conseguido embarazo después de un año de relaciones sexuales sin método anticonceptivo. Es distinto el concepto de infertilidad (antecedentes de abortos o embarazos ectópicos sin conseguir embarazo a término). Tres o más abortos se consideran aborto recurrente o de repetición y son indicación de realizar estudio de la pareja infértil.
- Historia ginecológica:
 - Edad de la menarquia.
 - Tipo menstrual: frecuencia y duración de las reglas, dismenorrea, sangrados anormales tanto durante como fuera de la menstruación, fecha de la última regla, y si ésta fue normal o no.
 - Métodos anticonceptivos utilizados.
 - Edad de la menopausia si procede.
 - Datos de la vida sexual como edad del primer coito, número de parejas sexuales, dispareunia, etc.

Algunos términos utilizados en ginecología, que ocasionalmente se confunden, son:

- * Metrorragia: sangrado procedente de cavidad uterina, sin especificar sus características.

- * Hipermenorrea o menorragia: reglas en cantidad y/o duración superior a la normal.
- * Hipomenorrea: menstruación en cantidad escasa. Como alteración aislada no suele indicar patología y es muy frecuente en mujeres que toman anticonceptivos orales (ACO).
- * Polimenorrea: reglas de frecuencia superior a la normal. La duración mínima del ciclo menstrual se establece en 21 días contados entre el primer día de una menstruación y el primer día de la siguiente.
- * Oligomenorrea u opsomenorrea: retrasos menstruales superiores a 35 días.
- * Amenorrea: la mayor parte de los autores hablan de amenorrea a partir de los 6 meses sin regla. Otros establecen el límite en 3 meses. La amenorrea puede ser primaria (cuando la mujer nunca ha tenido reglas) o secundaria (cuando la mujer ha menstruado previamente). En los casos de amenorrea primaria en adolescentes, se considera indicado iniciar un estudio por retraso puberal a los 16 años en presencia de desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios y a los 14 si no existe desarrollo de los mismos.
- * Spotting: sangrado escaso en cualquier momento del ciclo menstrual. El spotting periovulatorio se puede considerar fisiológico. El spotting premestruar, más frecuente en mujeres mayores de 35 años, suele ser indicativo de déficit de gestágenos por una insuficiencia de fase lútea. El spotting que aparece en una mujer que toma anticonceptivos orales suele ser secundario a olvidos en la toma de alguna píldora, pero también es frecuente en los primeros ciclos de tratamiento o después de usos prolongados de los nuevos preparados de baja dosis estroprogestagénica.
- * Metrorragia postmenopáusica es la que aparece después de 1 año sin reglas. Requiere siempre valoración por ginecólogo para descartar patología maligna del endometrio.

- Finalmente nos centraremos en el motivo de la consulta actual, obteniendo de la paciente una descripción detallada de sus síntomas, momento de aparición de los mismos, evolución, etc. El esquema hipocrático de ¿qué le ocurre? ¿desde cuándo? ¿a qué lo atribuye? es también válido en ginecología.

Exploración ginecológica

Los aspectos fundamentales son la inspección y palpación del aparato genital femenino, pues la inspección y exploración física generales se realizan de la misma forma que en el resto de pacientes. No hay que olvidar que una enfermedad sistémica puede originar patología ginecológica (metrorragias en nefropatías, hepatopatías o diátesis hemorrágicas, hipermenorreas en hipertensas, trastornos menstruales secundarios a problemas endocrinos, etc.). Se valorará el desarrollo de los caracteres sexuales, la presencia o no de obesidad, hirsutismo, etc.

Inspección

- *Abdominal*: se pueden detectar aumentos del perímetro abdominal, que pueden estar en relación con gestación, tumores o ascitis.
- *Genitales externos*: con la paciente en posición ginecológica se examinará la vulva, investigando la presencia de posibles neoplasias, inflamaciones, quistes, distrofias, lesiones congénitas, úlceras, verrugas genitales, etc. El prolapso genital puede ser uterino (histerocele), vesical (cistocele, acompañado o no de incontinencia de esfuerzo, demostrable mediante maniobra de Valsalva) o rectal (rectocele o enterocele), existiendo diversos grados:

I grado: el prolapso no alcanza introito vaginal.

II grado: órgano prolapsado a nivel de introito.

III grado: el órgano prolapsado sobrepasa el introito.

- *Vagina y cérvix uterino*: su correcta visualización requiere la utilización de valvas o espéculo. Se observa la presencia o no de signos inflamatorios, leucorreas de aspecto patológico (blanquecina grumosa en las candidiasis, verde grisácea y espumosa en las tricomoniasis, con fuerte olor a pescado en la vaginosis bacteriana, etc.) y se pueden obtener muestras para examen en fresco y cultivo si procede. Se puede descubrir la existencia de quistes, úlceras, pólipos cervicales, condilomas, o cualquier otra alteración visible. La existencia de una zona de ectopia o eritroplasia cervical, caracterizada por la presencia de mucosa endocervical por fuera del orificio cervical externo, no es patológica, como tampoco lo es el hallazgo citológico de signos de metaplasia cervical.

Palpación

- *Abdominal*: puede localizar tumoraciones, zonas dolorosas, signos de irritación peritoneal, etc.
- *Tacto vaginoabdominal combinado*: junto con el examen con espéculo son los pilares de la exploración ginecológica. El tacto vaginoabdominal o bimanual es sencillo de realizar, pero para resultar fiable requiere un buen entrenamiento por parte del explorador. Con los dedos índice y medio de la mano derecha en la vagina de la mujer y la mano contraria sobre la parte baja del abdomen, se intentarán delimitar el útero y los anejos entre ambas manos. Se comprobará la situación, tamaño, forma y consistencia del útero, así como su movilidad y si es dolorosa o no. Asimismo es importante investigar la existencia o no de dolor a la movilización cervical, un signo que acompaña a numerosos procesos (tumoraciones anexiales, irritación peritoneal, embarazo ectópico, EIP...). La palpación de los anejos puede ser difícil de conseguir cuando estos son normales. En cambio, las tumoraciones anexiales suelen ser fácilmente palpables y debe investigarse su tamaño, forma, consistencia, si son desplazables, si son dolorosas, etc.

- *El tacto rectoabdominal*: es la alternativa al vaginoabdominal en las mujeres vírgenes, y también es útil para investigar el estado de los parametrios, uterosacros y tabique rectovaginal.

Exploraciones complementarias básicas

Citología

Permite el estudio de las células exfoliadas de las superficies epiteliales del aparato genital interno. Hoy es indudable su gran papel en el *screening* de la patología maligna cervical, vaginal y vulvar, y cómo gracias a ella ha disminuido drásticamente la incidencia del cáncer invasor de cérvix. También permite el diagnóstico microbiológico de la flora normal y anormal y el estudio indirecto de la función hormonal cíclica a través de los cambios en el trofismo vaginal (en este sentido está hoy desplazada por las determinaciones hormonales y la ecografía transvaginal).

La paciente no debe estar menstruando ni haber sido sometida a medicación tópica vaginal, manipulaciones terapéuticas ni relaciones sexuales en las 48 horas anteriores. No es aconsejable la utilización de lubricante al introducir el espéculo. Se realizará la triple toma de Wied: toma endocervical con cepillo o torunda de algodón, toma de la unión escamo-columnar con el extremo cóncavo de la espátula de Ayre y toma del fondo de saco vaginal posterior con el extremo convexo de la misma. Actualmente se utiliza el sistema de Bethesda (1988) para la descripción de las lesiones: SIL (lesión escamosa intraepitelial) de bajo grado para englobar los cambios citológicos sugestivos de infección por HPV y el CIN-I (neoplasia cervical intraepitelial que afecta al tercio inferior del epitelio) y SIL de alto grado para englobar el CIN-II (cambios en los dos tercios inferiores del epitelio) y el CIN-III (cambios en la totalidad del epitelio y carcinoma *in situ*). Se utilizan los términos ASCUS y AGUS para denominar las atipias de significado incierto en células escamosas y glandulares respectivamente. La metaplasia escamosa es un hallazgo fisiológico. El hallazgo de cualquier alteración en la citología es indicación de valoración por parte del

ginecólogo, que realizará colposcopia y biopsia y establecerá la periodicidad del seguimiento y el tratamiento más adecuado.

Hay una gran discrepancia en las estimaciones de la sensibilidad y especificidad de la citología cervicovaginal, que presenta un porcentaje elevado de falsos negativos, muchas veces debidos a procedimientos incorrectos en la toma de muestras. La sensibilidad es mayor para las lesiones de mayor grado: 95% en el diagnóstico del carcinoma, 60-85% para SIL de alto grado, 35-40% para SIL de bajo grado. La utilización conjunta con la colposcopia aumenta mucho la sensibilidad, pero en general no puede ser incluida en programas masivos de *screening*. Hay asimismo mucha controversia en cuanto a la periodicidad de las determinaciones. Las recomendaciones más usuales son iniciar el estudio cuando la paciente inicie sus relaciones sexuales, repetir la citología al año de la primera, y si ambas son negativas espaciar el estudio cada 3-5 años, hasta los 65 años.

Colposcopia

Consiste en la visualización ampliada a través de un sistema óptico de las mucosas cervical, vaginal y vulvar. Directamente o mediante tinciones se pueden detectar imágenes atípicas que obligan a un estudio histológico mediante biopsia dirigida de las mismas. Su utilización conjunta con la citología aumenta la sensibilidad de la misma.

La visualización directa permite una valoración inicial y la detección de atipias vasculares antes de aplicar el ácido acético, que provocará una vasoconstricción. La trama vascular se visualiza mejor con filtro verde. La aplicación de ácido acético al 3% permite eliminar el moco cervical, y produce coagulación de las proteínas intracelulares de los tejidos con mayor densidad celular, como lo son los epitelios metaplásicos, displásicos y neoplásicos, que aparecen acetoblanco con respecto al epitelio normal, que permanece rosado. Las imágenes pueden ir desde la zona de reepitelización típica hasta los aspectos patológicos: epitelio acetoblanco, leucoplasia, punteado, mosaico y vasos atípicos. El estudio se completa con

el test de Schiller, mediante la administración de lugol, que se une al glucógeno intracelular de los epitelios normales tiñéndolos de marrón, mientras que los epitelios menos diferenciados, más pobres en glucógeno, se tiñen más débilmente o no se tiñen. Como hemos dicho, es imprescindible la biopsia dirigida de todas las zonas sospechosas.

Estudio microbiológico del cérvix y la vagina

En casos de sospecha de infecciones vaginales, o incluso de enfermedad inflamatoria pélvica, hay que realizar obtención de muestras de flujo vaginal o endocervical para microbiología, mediante torundas de algodón que se remiten al laboratorio para su examen en fresco o cultivo en medios especiales. Hay que señalar que el hallazgo de hongos en una citología o un cultivo en mujeres asintomáticas no debe considerarse patológico, por formar parte de la flora vaginal habitual, y no requiere tratamiento. Algo similar puede decirse de los gérmenes implicados en la vaginosis bacteriana (fundamentalmente la *gardnerella vaginalis*), si bien en este caso la sintomatología es más difícil de valorar porque suele cursar sin escozor ni prurito, teniendo como única manifestación la leucorrea con un característico olor a pescado.

Ecografía

Basada en la capacidad de las distintas superficies para reflejar los ultrasonidos. La ecografía pélvica requiere una vejiga bien replecionada que actúe como ventana acústica. Ha supuesto un gran avance la introducción de la ecografía transvaginal, con sondas de mayor frecuencia y por tanto mayor capacidad de resolución, cuyo menor poder de penetración queda obviado por la mayor proximidad a los tejidos que se estudian. Sin necesidad de vejiga llena se visualiza mucho mejor el interior de la cavidad uterina y los anejos, permitiendo un estudio preciso tanto de su morfología como de su función. El Doppler pulsado y color permite estudiar la vascularización de las lesiones y

las resistencias vasculares en el seno de las mismas, siendo una gran ayuda para diferenciar la malignidad de la benignidad (es característico de las lesiones malignas un mapeo color muy rico por la abundancia de vasos neoformados, que al carecer de capa muscular presentan además unos índices de resistencia muy bajos).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabero Roura L. Manual del residente de Obstetricia y Ginecología. Tomo I. Litofinter S.A. 1997.
2. Danforth DN. Tratado de Obstetricia y Ginecología. 4ª edición. Interamericana, 1986.
3. González-Merlo J, Del Sol JR. Ginecología. Salvat Editores, 1983.

La mama y su exploración clínica

E. Álvarez y J. J. Escribano

La exploración clínica de las mamas debería formar parte del examen sistemático de toda paciente. Las dificultades de la misma disminuyen con la práctica cotidiana, a la vez que aumenta la confianza del médico en su capacidad para diferenciar la mama normal de la patológica.

Hay que tener en cuenta las variaciones de la mama normal en las distintas etapas de la vida reproductiva de la mujer. En la mujer con ciclos ováricos se debe realizar la exploración preferentemente durante la primera fase.

Anatomía de la mama adulta

La mama adulta se encuentra localizada entre la segunda y sexta costillas, como término medio tiene un diámetro de 10-12 centímetros, y un grosor de 5-6 centímetros. El tejido mamario se prolonga hacia la axila, formando la cola axilar de Spence. Está formada

por piel, tejido celular subcutáneo y tejido mamario. El parénquima mamario se divide en 15-20 segmentos que convergen en el pezón siguiendo una disposición radial. Los conductos colectores que drenan cada segmento tienen un diámetro de 2 mm. Varios de estos conductos colectores se unen en los senos galactóforos subareolares, de 5-8 mm de diámetro. Estos conductos galactóforos drenan en número de 5 a 10 en el pezón. Otros 5-10 conductos encontrados en el pezón son en realidad conductos ciegos.

El pezón en la mama no péndula está localizado en el cuarto espacio intercostal, contiene abundantes glándulas sudoríparas apocrinas y sebáceas. La areola es circular y pigmentada. Los tubérculos de Morgagni, localizados cerca de la periferia de la areola, son elevaciones formadas por el orificio de drenaje de las glándulas de Montgomery. Las glándulas de Montgomery son grandes glándulas sebáceas capaces de segregar leche y constituyen un estadio intermedio entre las glándulas sudoríparas y mamarias.

Inspección

Se debe realizar con la mujer desnuda de cintura para arriba, variando la posición de los brazos: extendidos a lo largo del cuerpo, extendidos hacia arriba, en posición de jarras y extendidos hacia delante con la cintura doblada de modo que las mamas cuelguen libremente. La inspección debe realizarse de frente y de perfil modificando la iluminación de modo que en todo momento dispongamos de una luz rasante.

Las maniobras de inspección son imprescindibles pues permiten valorar la simetría o asimetría de las mamas, las posibles alteraciones del complejo areola-pezón y fundamentalmente la aparición de prominencias en el contorno mamario o retracciones de la piel.

La inspección pormenorizada de las mamas guía la palpación de las mismas, aumentando la sensibilidad del examen clínico.

Palpación

Debe acompañarse sistemáticamente de la exploración de las regiones ganglionares axilares y supraclaviculares, aún cuando el examen mamario sea estrictamente normal.

Se realiza con la paciente sentada y acostada, de manera metódica y comparando siempre una mama con la otra. Con las manos extendidas y realizando suaves movimientos circulares con los dedos índice y medio, presionando la glándula sobre la parrilla costal, se debe recorrer la totalidad de la superficie de ambas mamas, llegando hasta el borde inferior de la clavícula y varios centímetros por debajo del surco submamario.

Con el dorso de la mano se pueden apreciar diferencias de temperatura que orienten hacia posibles procesos infecciosos.

No debemos olvidar que la presión sistemática de los pezones, en busca de telorrea debe formar parte de la exploración rutinaria de las mamas.

Hallazgos más frecuentes en la exploración mamaria

1. Alteraciones de la morfología mamaria

Dismorfias

Amastia. Ausencia de glándula mamaria y de placa areola-pezones. La forma bilateral es muy infrecuente y se hereda con un patrón autosómico dominante.

Aplasia. Ausencia de glándula mamaria con presencia de complejo areola-pezones.

Atelia. Falta del complejo areola-pezones.

Hipoplasia

Congénita. Desarrollo insuficiente de la glándula mamaria en la pubertad, generalmente bilateral y con mucha frecuencia asimétrica. La función de las mamas durante la lactancia es totalmente normal.

Adquirida. Envejecimiento de la mama en la menopausia, tras los embarazos y la lactancia o después de una pérdida importante de peso.

Dismorfias por exceso

Hiperplasias. Desarrollo excesivo del tejido glandular. Aparece desde la adolescencia en mujeres de peso normal. La ptosis es tardía.

Hipertrofias. Sobrecarga grasa de las mamas con tejido glandular en cantidad normal. Suele acompañarse de obesidad infantil. La ptosis es rápida. Disminuyen de tamaño en caso de pérdida de peso.

Asimetrías mamarias

Malformativas verdaderas. Detectadas desde la infancia. Síndrome de Poland: entidad congénita hereditaria que asocia una amastia o hipoplasia mamaria con diversas malformaciones del hemitórax o del miembro superior.

Asimetrías adquiridas. Cirugía o radioterapia durante la infancia, traumatismos, etc.

Politelia y polimastias

Se producen por falta de regresión de la banda mamaria durante la vida embrionaria. Las politelias se observan en el 2-6% de las pacientes. Las polimastias son menos frecuentes, suelen aparecer en la línea axiloinguinal, pero pueden encontrarse en cualquier localización.

2. Tumores mamarias

Fibroadenomas

Son tumores benignos frecuentes en adolescentes y mujeres jóvenes. Se tactan como nódulos de contornos muy bien delimitados, muy móviles respecto a planos superficiales y profundos. En la embarazada pueden crecer rápidamente. En la menopausia involucionan y con frecuencia se calcifican. Cuando su tamaño es importante pueden tener los contornos lobulados. El diagnóstico diferencial más importante es con el *tumor filodes*, que tiene similares características clínicas, generalmente es de mayor tamaño, y de crecimiento rápido.

El resto de *tumores benignos* de la mama: hamartomas, lipomas, hemangiopericitomas, etc., presentan hallazgos similares al fibroadenoma.

Los *quistes mamarios*, frecuentes en mujeres jóvenes, aparecen también como nódulos elásticos de características benignas. Pueden ser dolorosos a la palpación o espontáneamente si están a tensión.

Carcinoma mamario

La presentación clínica del cáncer de mama es variable, generalmente la mujer acude a su médico por haberse notado un bulto en la mama. Con menos frecuencia consulta por dolor persistente o por derrame por un pezón.

La inspección de la mama puede ser anodina en estadios precoces, pero si somos cuidadosos, con frecuencia objetivaremos alteraciones en el contorno de la mama, o retracciones de la piel o del complejo areola-pezón. El enrojecimiento de la piel, acompañado de aumento de la temperatura y de edema (piel de naranja), es la tríada que debe hacernos sospechar un carcinoma inflamatorio, estadio clínico avanzado, caracterizado por la infiltración carcinomatosa de los linfáticos dérmicos. No debemos confundir esta grave presentación clínica de los carcinomas de mama con los procesos infecciosos de la misma.

La inspección mamaria también puede poner de manifiesto la infrecuente aparición de la enfermedad de Paget de la mama. Es un adenocarcinoma intraepidérmico de la zona areolomamilar, que generalmente va asociado a un carcinoma subyacente sincrónico, y que se produce por migración intracanalicular de las células de éste. Clínicamente se manifiesta por una lesión costrosa, generalmente muy pruriginosa, localizada en el pezón, cuyo relieve puede borrarse, que suele migrar centrífugamente a partir de él.

La palpación es bastante característica. Suele ser un nódulo de consistencia dura, pétrea en ocasiones, de límites imprecisos, poco móvil respecto a los tejidos que lo circundan y, en ocasiones, adherido al plano del músculo pectoral mayor o a la piel de la mama.

Las adenomegalias axilares, en el caso de estar presentes, pueden ser inespecíficas a la exploración, pero aún así las consideraremos para la clasificación en estadios.

Los carcinomas ductales *in situ*, desde la aplicación de técnicas mamográficas sistemáticas de diagnóstico precoz, son cada vez más frecuentes y cada vez se diagnostican más en estadios subclínicos. En el caso de manifestarse clínicamente se presentan como tumores, generalmente de pequeño tamaño y de características inespecíficas a la palpación. Se pueden acompañar de telorrea serosa o sanguinolenta por un orificio, o de enfermedad de Paget. La afectación ganglionar es sumamente infrecuente.

3. Telorreas

Las telorreas pluriorificiales, uni o bilaterales, ya sean serosas más o menos oscuras, verdosas o hemorrágicas, suelen aparecer en las mamas que habitualmente denominamos mastopáticas y en las pacientes con ectasia canalicular. No obstante no debemos olvidar que pueden ser consecuencia de la presencia de papilomas múltiples intracaniculares, valorando en función de la intensidad y duración, la realización de estudios complementarios en este aspecto.

Las telorreas o telorragias uniorificiales raramente son secundarias a trastornos funcionales. Es obligatorio realizar galactografía y mamografía para descartar la presencia de un proceso maligno.

La galactorrea es una telorrea bilateral pluriorificial blanquecina. Puede ser espontánea o un hallazgo al presionar los pezones. Muy frecuente durante el embarazo y los meses posteriores a la retirada de la lactancia materna. Fuera de estas circunstancias precisa estudio para descartar hiperprolactinemia y posibles adenomas hipofisarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mathelin C et al. Examen clínico de la mama: mama normal, lesiones benignas y fronterizas. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica*. 1997;Vol. 2 810-E-10.
2. Disaia P, Creasman W. Breast diseases. *Clinical Gynecology Oncology*. Ed. Mosby. 1997;Ch.14. Pag. 382-428.

3 Hormonas femeninas

Eje hipotálamo-hipófisis gónada

G. Rodea, J. J. Escribano y M. A. Chávez

En la literatura aparecen muchas líneas de investigación que corroboran la interconexión entre hipotálamo-hipófisis-gónadas, constituyendo el primero la base en el control central de la función reproductora (ovulatoria). Las células glandulares endocrinas liberan hormonas que pueden regular la actividad y capacidad neuronal de respuesta a estímulos.

Hipotálamo

Parte del cerebro situada bajo el tálamo, que forma las paredes laterales del III ventrículo en su zona anterior, donde se forma un túnel que constituye el infundíbulo, del cual se origina el tallo hipofisario (eminencia media).

Su principal misión es clarificar los mensajes emitidos entre el sistema nervioso y el endocrino, mediante la actuación de un grupo celular con capacidad de transformar la información nerviosa recibida (neurotransmisores) en secreción hormonal (neurosecreción). Este grupo celular es capaz de secretar diferentes tipos de sustancias peptídicas con acción a nivel hipofisario. Así, tenemos la TRH (hormona liberadora de tirotrofina), GnRH (liberadora de gonadotrofinas), GH (liberadora de somatotrofina), CRF (factor liberador de corticotrofina) y la SS (somatostatina).

Las hormonas son segregadas, en su mayoría, de forma episódica; otras tienen influencia circadiana, vinculadas con el ciclo sueño-vigilia y algunas presentan relación con la ingesta de alimentos y ciclo de luz-oscuridad. Estos ritmos neuroendocrinos controlan la función glandular cerebral, originando su alteración anomalías en la reproducción.

Neurotransmisión cerebral

Proceso mediante el cual se establece una relación humoral entre neuronas adyacentes, conducido por los neurotransmisores (NT) producidos en las terminales dendríticas. En función de su localización, el NT pasará a la circulación, al líquido cefalorraquídeo, a alterar la acción de un músculo o, de forma más frecuente, actuará a nivel de receptores postsinápticos de la célula próxima, desencadenando una reacción específica. La degradación enzimática del NT se produce una vez ejercida su acción. Entre los múltiples NT que intervienen en la reproducción señalaremos los más importantes.

- Dopamina. Sintetizada en el núcleo arcuato y supraventricular, que inhibe la secreción de prolactina y gonadotrofinas, mediante la modulación de la secreción del TRH y GnRH, y su actuación directa sobre la célula hipofisaria.
- Noradrenalina. Se sintetiza en el mesencéfalo y tronco cerebral inferior, de efecto facilitador sobre las neuronas productoras de GnRH.
- Péptidos cerebrales que pueden actuar como NT, aunque fundamentalmente son activos a nivel local de forma autocrina y paracrina:
 1. Endorfinas. Beta endorfina (núcleos arcuato y ventromedial hipotalámicos), ACTH y Betalipotropina (hipófisis). La acción de estos opiáceos endógenos es estimuladora de la GH, PRL y ACTH e inhibidora de la FSH, LH y de la TSH.
 2. Neurotensina. Acción vasodilatadora, reduce la liberación de hormonas hipofisarias y la temperatura corporal.
 3. Colecistoquinina. Regula la conducta, saciedad e ingesta líquida.

4. Sustancia P. Transmisora del dolor.
5. Somatostatina. Inhibe la liberación de GH, PRL y TSH hipofisaria.
6. TRH. Estimula la producción hipofisaria de TSH e inhibe la secreción de PRL. Mejora el estado de ánimo.
7. Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP). Origina vasodilatación, paso de glucógeno a glucosa, lipólisis, secreción de insulina y secreciones intestinales y pancreáticas.
8. Catecolestrógenos. Enzimas conversores de estrógenos en catecolaminas, interaccionando entre éstas y la secreción de GnRH.

Mención especial merece la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), sintetizada en el área preóptica y núcleo arcuato de la eminencia media. Este decapeptido, por transporte activo axonal, es liberado en las terminaciones nerviosas próximas a los capilares del sistema vascular que se dirige a la hipófisis. Su vida media es muy corta (3-4'), por lo que para el control del ciclo reproductivo se precisa su liberación constante, proceso interrelacionado con la liberación adecuada de otros NT, de las gonadotrofinas y de los esteroides gonadales.

Para este proceso se requieren mecanismos de retrocontrol estimuladores e inhibidores. Así, el mecanismo largo se establece por el efecto inhibitor de las hormonas gonadales a nivel hipofisario-hipotalámico. El retrocontrol corto inhibe la secreción hipofisaria por la acción de las gonadotrofinas a través de la inhibición sobre el GnRH hipotalámico. El asa de retrocontrol ultracorto permite a la GnRH inhibir su propia síntesis.

Los NT (Dopamina y Noradrenalina principalmente) de centros superiores del sistema nervioso central pueden modular la secreción de GnRH, que se libera a la circulación portal hipofisaria en forma pulsátil, debido al patrón rítmico que presenta el sistema neuronal liberador o «generador de pulsos de GnRH». El aumento en la frecuencia de los pulsos inhibe la secreción de FSH-LH y su disminución inhibe la secreción de LH, pero aumenta la de FSH. La acción de la GnRH precisa del reconocimiento molecular por los receptores específicos de membrana en las células hipofisarias, com-

plejo que pasa al interior celular y origina la acción, mediada en general por mecanismos extracelulares dependientes e independientes del calcio. La regulación fisiológica de la síntesis y secreción de FSH-LH mediante pulsos apropiados de GnRH implica la integración de los productos esteroideos ováricos, la inhibina, activina y follistatina, que actúan a nivel celular gonadotropo, induciendo cambios en la expresión de los genes de las cadenas moleculares en la FSH-LH y son responsables de su secreción diferencial.

Hipófisis

Glándula situada debajo del hipotálamo, en el interior de la silla turca. Se distinguen dos partes desde el punto de vista embriológico y funcional. La neurohipófisis (posterior), prolongación directa del hipotálamo a lo largo del tallo hipofisario, secretora de Vasopresina (ADH) y Oxitocina, que se transportan por el tracto nervioso que nace de los núcleos supraóptico y paraventricular hipotalámicos, donde se sintetizan. La adenohipófisis (anterior) presenta cinco tipos de células secretoras: gonadotropas, lactotropas, tireotropas, corticotropas y somatotropas, siendo las dos primeras las de mayor importancia en la función reproductora.

Gonadotrofinas (FSH-LH). Sintetizadas y secretadas simultáneamente por las células hipofisarias gonadotropas, encargadas de transmitir información desde el sistema nervioso central a las gónadas. Son hormonas glicoproteicas compuestas por dos subunidades: ALFA, específica para cada especie y común para las tres hormonas glicoproteicas de la hipófisis (FSH, LH, TSH) y para la HCG placentaria, y BETA, distintiva de cada hormona y responsable de las propiedades biológicas.

Son segregadas de forma pulsátil, al responder al estímulo pulsátil de la GnRH, en un rango de producción con frecuencia y amplitud estrecho, aunque parece que la adenohipófisis presenta, por sí misma, un patrón pulsátil. Aunque los pulsos de marcada amplitud están relacionados con la estimulación de GnRH, los de pequeña amplitud y alta frecuencia representan una secreción espontánea. Así, el aumento de frecuencia origina el cese en la secreción

de gonadotrofinas, mientras que al reducir aquella disminuye la secreción LH, pero aumenta la de FSH. La estimulación continua y excesiva de GnRH origina una menor secreción de gonadotrofinas por la pérdida de receptores GnRH y por la desensibilización y desacoplamiento de los mismos.

La LH actúa como precursora de la síntesis esteroidea, en la teca y en la granulosa del folículo ovárico. De manera sinérgica con la FSH origina la ovulación, al cambiar el ambiente hormonal ovárico, modificar las características físico-químicas del mismo y desbloquear la meiosis en el ovocito.

La FSH, en asociación con los estrógenos y la LH, potencia la multiplicación celular en la granulosa ovárica, aumentando los receptores de LH en esa capa, preparando la síntesis de progesterona. Aumenta la capacidad de aromatización folicular, para transformar los precursores androgénicos en estrógenos.

Prolactina. Hormona proteica pura secretada en las células lactotropas, que son las más abundantes de la adenohipófisis, bajo control inhibitorio de la dopamina hipotalámica liberada a la circulación portal. Su acción biológica principal es la capacidad mamogénica, lactogénica y, en menor grado, lactopoyética.

Sistema portal hipofisario

Sistema circulatorio que irriga la adenohipófisis y que recorre en un primer paso la base del hipotálamo y el infundíbulo. Permite que pequeñas cantidades de sustancias secretadas en la eminencia media alcancen la hipófisis en concentraciones adecuadas sin diluirse en la circulación general y perder con ello efectividad. Existe en este sistema un sistema bidireccional de flujos ascendentes y descendentes, sistema de información ultracorto entre hipotálamo e hipófisis.

Sistema nervioso central y hormonas esteroideas

La secreción gonadal de hormonas esteroideas a la circulación proporciona los sistemas de retroalimentación reguladora de los factores liberadores e inhibidores de la hipófisis. De

igual modo intervienen en la regulación de los neurotransmisores neuronales cerebrales, al fijarse a los receptores específicos citoplasmáticos que mediante su internalización nuclear, codificarán la síntesis de proteínas. Estas neuronas fijadoras de estrógenos se encuentran en la zona preóptica e hipotalámica. Por el contrario, para la progesterona no se han identificado receptores cerebrales específicos, y parece que es degradada con facilidad.

Esquema de la regulación neurohormonal del ciclo ovárico

1. Para una adecuada liberación GnRH se precisa la correcta interacción entre neurotransmisores, gonadotrofinas y esteroides gonadales (regulación-retroalimentación +/-).
2. Existencia de 2 almacenes de gonadotrofinas hipofisarias funcionantes (secreción inmediata y de reserva).
3. Acción GnRH: síntesis y almacenamiento de gonadotrofinas, activación y traslado de ellas desde la reserva al almacén de secreción inmediata, y activación de la misma.
4. Acción estrogénica: estimulan la síntesis y activación de las gonadotrofinas, disminuyen la sensibilidad de la membrana a la GnRH, con niveles bajos estrogénicos se aumenta la liberación de FSH y con niveles altos se sintetiza fundamentalmente LH.
5. Producción ovárica de proteínas (inhibina-activina) que regulan directamente la secreción FSH.

Los esteroides ováricos juegan un papel primordial sobre el sistema hipotálamo-hipófisis, imprescindible para regular el ciclo menstrual.

Feed-Back positivo. Activado de forma puntual, permitiendo que estímulos periféricos crecientes de estrógenos originen una respuesta aguda y positiva de la hipófisis.

Feed-Back negativo. Activo de manera continua. La disminución importante de estrógenos circulantes eleva la secreción de gonadotrofinas (FSH sobre todo) y su aumento origina el efecto contrario.

6. Fase folicular ovárica. Los niveles crecientes de estrógenos circulantes originan un efecto positivo en la síntesis y almacenamiento de las gonadotrofinas, evitando una liberación prematura de las mismas.
7. Próximo a mitad del ciclo se potencia la respuesta liberadora de gonadotrofinas a la GnRH.
8. El pico ovulatorio de LH, respuesta a una acción de feed-back positivo del estradiol sobre la hipófisis, sirve para detener el crecimiento folicular inducido por FSH y promover la luteinización. Se precisan niveles de estradiol circulante > 200 pg/ml durante 50 horas para que la acción inhibidora sobre LH cambie a estimuladora.
9. Postovulación. Luteinización folicular con elevación de niveles de progesterona, que en presencia de estrógenos, ejercen feed-back negativo, suprimiendo la secreción de gonadotrofinas (fundamentalmente LH).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rabe T. *Memorix Especial Ginecología* (ed) Iatros. Barcelona. España. 1994.
2. Vanrell J, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P. *Fertilidad y esterilidad humanas* (ed) Masson-Salvat Medicina. Barcelona. España. 1994.
3. Pérez-López FR. *Hormonas y antihormonas en ginecología* (ed) Prensas Universitarias Zaragoza. España. 1998.
4. Cabero L, Vanrell JA, Balasch J, Calaf J. *V Curso intensivo de formación continuada. Ginecología endocrinológica y reproducción humana* (ed) Ergón S.A. Madrid. España 1997.
5. Scott JR, Disaia PJ, Hammond C, Speallacy W. *Tratado de Obstetricia y Ginecología de Danforth* (6ª ed) Interamericana-McGraw-Hill. Pennsylvania USA. 1994.
6. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinología ginecológica e infertilidad* (6ª ed) Waverly Hispánica S.A. Buenos Aires-Argentina/Madrid-España. 1999.

4

Ciclo menstrual

Cronología y regulación hormonal

J. J. Escribano, G. Rodea y B. Juliá

En las dos últimas décadas los avances científicos han demostrado la interrelación entre la hipófisis y las gónadas, así como la naturaleza cíclica del proceso reproductivo y la presencia de las hormonas producidas en aquéllas, en la regulación del ciclo menstrual. Dividimos el ciclo en tres fases y analizaremos los cambios producidos en ellas.

Fase folicular

Secuencia ordenada de fenómenos durante 10-14 días.

Folículo primordial. Durante el período de vida intrauterina se produce una disminución de 6 a 2 millones de ovocitos. Durante la pubertad el número se reducirá a 300.000 y a lo largo de la época reproductiva de la mujer se desencadenarán aproximadamente 400 ovulaciones. No se conoce el mecanismo por el cual un número determinado de folículos crecen por ciclo. El primero de ellos capaz de responder al estímulo de gonadotrofinas iniciará el proceso, siendo seleccionado en los primeros días (rescate). Resulta imprescindible el aumento de los niveles de FSH durante un período crítico para evitar la atresia (apoptosis celular) y permitir que surja un folículo dominante que llegue a la ovulación.

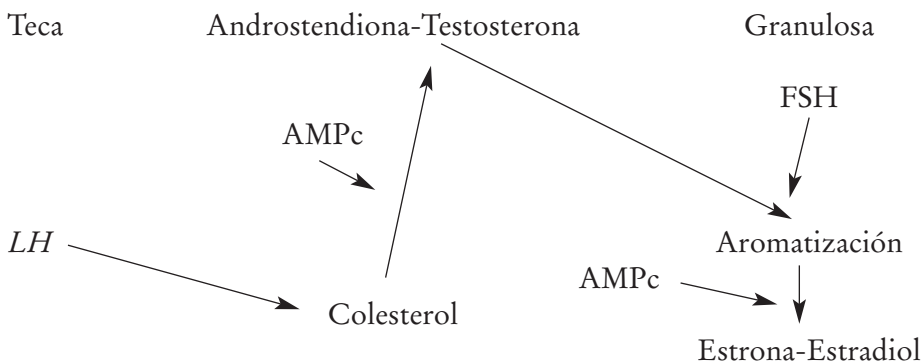
Signos visibles de desarrollo folicular son el aumento de tamaño del oocito y cambios en la morfología celular de la granulosa

(maduración). La multiplicación (15 células) celular origina el *folículo primario*, apareciendo las capas teca interna y externa.

Folículo preantral. El oocito se rodea de la membrana pelúcida. Este crecimiento folicular depende de las gonadotropinas y coincide con el aumento en la producción de estrógenos. Aparece la capacidad de aromatización de andrógenos a estrógenos, activada por la FSH que inicia la esteroidogénesis, mediada por la unión a los receptores FSH en la granulosa. En conjunto, la FSH y los estrógenos aumentan el contenido de receptores FSH foliculares.

Folículo antral. La acción conjunta de FSH y Estrógenos aumenta el líquido folicular, que se acumula originando una cavidad. Si hay FSH los estrógenos predominan en el líquido. Cuando no es así predominan los andrógenos, al igual que cuando predomina la LH (no detectada hasta la mitad del ciclo normalmente). Para que el folículo continúe creciendo es imprescindible la dominancia de FSH-Estrógenos, ya que un medio androgénico detiene la proliferación de la granulosa inducida por los estrógenos y origina degeneración en el oocito.

El sistema de dos células-dos gonadotropinas resulta primordial para la esteroidogénesis ovárica, que a su vez depende de la entrada de colesterol mediada por la LH.



La producción de estrógenos en la fase folicular se explica por el mecanismo de las dos células, ocurriendo la selección del folículo dominante entre el 5-7 día del ciclo. Los niveles de estradiol periférico se elevan hacia el 7 día, y aumentan progresivamente, in-

fluyendo positivamente sobre la acción FSH dentro del folículo en maduración, pero su efecto feed-back negativo a nivel hipotálamo-hipofisario sirve para retirar el apoyo de las gonadotropinas a los otros folículos, con menor desarrollo. Además de originar un descenso de FSH, el aumento de estradiol a mitad del ciclo provoca una elevación de LH, por feed-back positivo. Estos niveles aumentan en la fase folicular tardía y estimulan la producción tecal de andrógenos. Debido a la mayor sensibilidad del folículo dominante respecto a la FSH, éste utiliza los andrógenos para acelerar la producción estrogénica. Toda la respuesta folicular a las gonadotropinas es regulada por factores de crecimiento y péptidos como la inhibina, secretada por la granulosa en respuesta a FSH, que suprime directamente la secreción hipofisaria de FSH y la activina, secretada en la hipófisis y granulosa, que estimula la secreción y actividad de la FSH.

Folículo preovulatorio. En este período la producción estrogénica es suficiente para mantener concentraciones periféricas decisivas de estradiol, necesarias para desencadenar el pico de LH. Esta hormona comienza el proceso de luteinización y producción de progesterona en la granulosa mediante la unión a receptores específicos.

El aumento preovulatorio de la progesterona facilita la acción de retroalimentación positiva de los estrógenos y es posible que sea necesario para inducir el pico FSH de la mitad del ciclo, produciendo en este período un aumento local y periférico de andrógenos tecal.

Ovulación

La producción de estradiol por el folículo preovulatorio representa su principal estímulo para la ovulación. Se estima que ésta ocurre 10-12 horas después del pico de LH y 24-36 horas después del pico de estradiol. El indicador más fiable de la ovulación inminente es el inicio del pico de LH, 34-36 horas antes de la rotura del folículo. La concentración adecuada de LH se debe mantener al menos 14-27 horas para conseguir la maduración total del oocito.

El pico de LH estimula la reanudación de la meiosis en el oocito, la luteinización de la granulosa y la síntesis de progesterona y prostaglandinas en el folículo, que son responsables del aumento de actividad de las enzimas proteolíticas encargadas de la rotura de la pared folicular. El aumento de la FSH en la mitad del ciclo, controlado por la progesterona preovulatoria, provoca la liberación del oocito mediante la conversión de plasminógeno en la enzima proteolítica plasmina y determina el número suficiente de receptores LH para una fase lútea adecuada.

Para que la ovulación se lleve a cabo tienen que estar garantizados los mecanismos de maduración folicular que respondan a los estímulos de las gonadotrofinas. En los ciclos normales, la liberación FSH-LH y la maduración final del folículo están coordinadas y coinciden en el tiempo, porque el momento del pico hormonal es controlado por los niveles de estradiol, que a su vez es una función del correcto crecimiento y maduración folicular.

Fase lútea

El desarrollo folicular preovulatorio óptimo, fundamentalmente basado en una adecuada estimulación FSH, junto con el estímulo continuo LH, son los procesos básicos para una correcta fase luteínica. La hormona propia de esta fase, la progesterona, actúa a nivel central y ovárico para evitar el crecimiento de nuevos folículos.

Antes de la ovulación, las células de la granulosa aumentan de tamaño (vacuolización) y acumulan un pigmento amarillo (luteína). En los tres días posteriores las células luteínicas de la teca forman parte del cuerpo lúteo y la angiogénesis intrafolicular representa un fenómeno típico del proceso de luteinización.

El cuerpo lúteo involuciona debido a la acción luteolítica de su propia producción de estrógenos, influenciada por las alteraciones en los niveles de prostaglandinas y endotelina locales. En caso de gestación, la hormona gonadotropina coriónica (HCG) permite la no involución del cuerpo lúteo, manteniendo su función hasta que la placenta se ocupa de la esteroidogénesis.

Período lúteo-folicular

La aparición de la menstruación determina el intervalo desde la disminución de estradiol y progesterona en la fase lútea hasta la selección del folículo dominante. La regresión del cuerpo lúteo se asocia a niveles mínimos de estradiol, progesterona e inhibina, eliminando ésta última, la acción supresora sobre la secreción hipofisaria de FSH.

Además, la disminución de estradiol y progesterona va a permitir el aumento progresivo y rápido de la frecuencia de secreción pulsátil de GnRH, finalizando con ello el feed-back negativo sobre la hipófisis. La eliminación de la inhibina A, estradiol y el progresivo aumento de GnRH, se combinan para conseguir una mayor secreción FSH que LH, con un incremento en la secreción pulsátil. Este aumento FSH permite rescatar de la atresia a un grupo de folículos preparados de 60 días de desarrollo, consiguiendo que destaque de este pool el folículo dominante.

Ciclo menstrual normal. Consideraciones

Su duración depende del índice de crecimiento y desarrollo del folículo y de su calidad.

- Ciclo normal (3-5 días/24-35 días).
- 5-7 años postmenarquia los ciclos se acortan hasta patrón normal.
- Post 40 años se prolongan los ciclos de nuevo.
- La duración de la fase folicular es el factor que determina la duración del ciclo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rabe T. Memorix especial. Ginecología. Iatros ediciones. Barcelona. España. 1994.
2. Benz J, Glatthaar E. Guía de Ginecología (4ªed) Grass. Barcelona. España. 1991.

3. Comino R. Hemorragia uterina disfuncional (ed) JR Prous. Barcelona. España. 1993.
4. Scott JR, Disaia PJ, Hammond C, Spellacy W. Tratado de Obstetricia y Ginecología, de Danforth (6ª ed) Interamericana-McGraw-Hill. México DF. 1994.
5. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Endocrinología ginecológica e infertilidad (6ª ed). Waverly Hispánica. Madrid. España 1999.

5

Anticoncepcion hormonal

Aplicación y contraindicaciones

J. J. Escribano, G. Rodea y V. Martínez

Introducción

La anticoncepción es uno de los campos de la ginecología que más ha cambiado en los últimos años y desde la introducción de la primera píldora hace 40 años, se han producido grandes avances e innovaciones. Sin embargo, en nuestro país sigue siendo un método poco utilizado. Los anticonceptivos hormonales, son un método reversible de planificación familiar, en forma oral (AHO), intrauterina o inyectables, que podríamos clasificar en:

Anticoncepción Hormonal Combinada (estrógenos y gestágenos), vía oral (forma clásica y trifásica) o vía intramuscular (mensual de depósito).

Anticoncepción Hormonal sólo de gestágenos, vía oral, vía intramuscular (mensual de depósito) o vía intrauterina mediante un sistema liberador de hormona.

Anticoncepción Hormonal de Emergencia.

En la actualidad, el dominio en la anticoncepción hormonal la tienen los AHO combinados de baja dosis, constituidos por hormonas estrogénicas (etinil-estradiol a dosis de 15-20-30-50 microgramos) y gestagénicas (levo-norgestrel 150-250 microgramos, gestodeno 60-75 microgramos, o desogestrel 150 microgramos).

Pautas de control

❑ *Inicio de la anticoncepción hormonal:*

El objetivo del control previo sería:

- Descartar las contraindicaciones.
- Valorar factores de riesgo o patologías que puedan afectarse por la AHO y condicionar los controles posteriores.
- Conocer el perfil de la usuaria.

Teniendo en cuenta que es adecuado aprovechar el acercamiento de la usuaria al sistema sanitario para proponer actuaciones de Promoción de la Salud (consejo antitabaco, despistaje HTA, etc.) y, aunque en situaciones especiales (mujeres muy jóvenes, mujeres sin relaciones sexuales, etc.) se puede comenzar la administración de la AHO sin más requisitos que la anamnesis orientada y la información adecuada; en la población general es recomendable:

1. De forma básica y fundamental: realizar una anamnesis orientada a detectar factores de riesgo, así como facilitar información adecuada sobre normas de uso, efectos secundarios, riesgos y beneficios.
2. Exploración clínica: medida de TA, peso, exploración genital, exploración mamaria.
3. Exploraciones complementarias (a realizar en algún momento cercano al inicio de la toma y siempre que la mujer no las tenga recientes):
 - Citología.
 - Determinación de triglicéridos (TG).

❑ *Controles recomendables (individualizados según hallazgos clínicos):*

- Mujer menor de 35 años.
 1. Primer control a los 3-6 meses (efectos secundarios, comprobar toma correcta, despejar dudas, fomentar autocuidados, determinación de tensión arterial-TA).
 2. Al primer año (actualizar anamnesis personal y familiar de factores de riesgo, control de peso y tensión arterial,

valoración de hábitos sexuales, perfil bioquímico sin hemograma salvo alteración previa, citología según protocolo).

3. Cada 3-5 años (perfil bioquímico, exploración pélvica y citología según protocolo).
- Mujer mayor de 35 años.
 1. Primer control a los 3-6 meses (idéntico al grupo anterior).
 2. Anualmente (idéntico al grupo anterior, suspender si tabaquismo).
 3. Cada 3 años (exploración y citología según protocolo). Algunos recomiendan realizar 1ª mamografía 40-45 años en casos de antecedentes familiares de 1º grado (según protocolos).

Efectos secundarios

- *Metabolismo lipídico.* El perfil lipídico es dependiente de los estrógenos (aumento de HDL, VLDL y Triglicéridos; descenso de LDL) y de los gestágenos (efectos opuestos). Los gestágenos de 3ª generación (gestodeno y desogestrel) no modifican los efectos del estrógeno, teniendo efecto positivo sobre el perfil lipídico. Parece que los preparados con microdosis producen efectos escasos sobre los lípidos, sin condicionar un mayor riesgo de ateromatosis.
- *Hidratos de carbono.* Al aumentar los niveles de insulina y glucosa en sangre los AHO pueden alterar la respuesta a la sobrecarga oral de glucosa. Esto parece depender de las altas dosis de estrógenos y de los gestágenos de 2ª generación. No se ha verificado mayor incidencia de diabetes gestacional, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo II.
- *Tensión arterial.* El componente gestagénico, modulado por el estrógeno, eleva la TA. Este efecto no parece producirse con los gestágenos de 3ª generación. En casos de hipertensión leve previa que se controla con medicación, pueden prescribirse AHO con gestágeno de 3ª generación. Si las ci-

fras se elevan tras la toma, debe interrumpirse, comprobando la recuperación en un mes. En casos no controlados se contraindican.

- *Coagulación.* Por efecto dosis dependiente de estrógeno se eleva la actividad del fibrinógeno, de los factores V, VII, IX y X, así como la actividad plaquetaria y, disminuye la antitrombina III. Debido al equilibrio que se origina por aumento de sustancias fibrinolíticas, estos cambios no tienen repercusión clínica en pacientes sanas, pero sí en aquellas con alteraciones congénitas como déficit de antitrombina III o resistencia a la proteína C activada.
- *Enfermedad tromboembólica.* Aumento de 3-6 veces el riesgo respecto al no empleo de AHO. En presencia de factores predisponentes, los gestágenos de 3ª generación inducen mayor riesgo que los de 2ª (algunos estudios no confirman esta teoría). En la mayoría de los estudios el riesgo es mayor con dosis altas de estrógenos.
- *Accidente cerebrovascular (ACVA)-Cardiopatía isquémica.* Aumento del riesgo 4 veces en casos de mujeres mayores de 35 años y fumadoras. En mujeres sanas los preparados de baja dosis no se asocian a mayor incidencia.
- *Aumento de peso.* Los preparados microdosificados y con gestágenos de 3ª generación no parecen producir un aumento de peso. Un aumento superior a 2 kg (posible retención hídrica) cuestionaría el uso de AHO.
- *Litiasis biliar.* Se ha descrito mayor riesgo por disminución de la motilidad vesicular provocada por el gestágeno y por el aumento del colesterol en bilis ocasionado por el estrógeno. Relación con el tiempo de utilización.
- *Cefaleas.* Utilizar preparados con microdosis (15 microgramos) si existen antecedentes previos. Pueden desencadenarse brotes en período de descanso, aumento del número de brotes, resistencia al tratamiento ergotamínico y en ocasiones se debe recomendar la valoración neurológica. Descartar Hipertensión arterial o ACVA. Suspender la medicación si persiste el cuadro o se agrava.
- *Hipoacusia.* Descartar otesclerosis.

- *Náuseas y vómitos.* Suelen ser transitorios, asociados al componente estrogénico. Si persisten 2-3 meses, se recomienda utilizar preparados con 15 microg.
- *Pérdida de deseo sexual.* Atribuible a causas como rechazo inconsciente del método, incremento de síndrome depresivo latente y alteraciones del deseo sexual puestas de manifiesto con la medicación.
- *Depresión y ansiedad.* Originados en general por problemas preexistentes.
- *Vértigos.* Sensación inespecífica que en ocasiones desaparece al retirar el método.
- *Acné-Alopecia.* Aconsejables preparados con gestágenos de 3ª generación o con acetato de ciproterona (antiandrógeno) y dosis elevadas de estrógeno.
- *Mastodinia.* Con los preparados trifásicos y microdosis suele ser transitoria, en caso de aparecer. Cuando es premensual se debe al componente estrogénico, y cuando aparece entre las tomas se debe a la retención hídrica consecuencia del cese de la acción gestagénica. En cualquier caso, si persiste, se recomienda cambiar de gestágeno.
- *Spotting.* Sangrado intermitente y escaso, en la primera mitad del ciclo (falta de estímulo estrogénico), o en la segunda mitad (deficiencia de gestágeno). Suele ser inicial y ceder tras unos meses. También es posible cambiar el gestágeno, aumentar la dosis de estrógeno, o utilizar preparados trifásicos en casos de persistencia, o tardío, tras meses o años de toma, posibilitado por errores en la ingesta del fármaco, interacciones con otros medicamentos, disfunción tiroidea, embarazo o infección genital (no olvidar la posibilidad de patología cervical uterina).
- *Amenorrea.* Descartar embarazo, errores en la toma e interacción con fármacos. Se debe esperar dos ciclos y si persiste, suspender AHO durante un mes en espera de hemorragia en el ciclo siguiente y valorar cambio de método. Se pueden utilizar preparados con distinto gestágeno o con dosis mayores de estrógeno. La amenorrea post-píldora se presenta en menos del 1% de las usuarias y una vez des-

cartada la gestación o interacciones farmacológicas y tras esperar 6 meses, se estudia a la paciente desde el punto de vista hormonal en caso de no recuperación de su ciclo menstrual.

- *Galactorrea*. Descartar la toma de neurolépticos. Descartar patología hipotálamo-hipofisaria. En cualquier caso, debe cuestionarse el uso de AHO y valorar métodos alternativos.
- *Carcinomas*. Se describió un aumento de adenomas hepáticos en usuarias de más de 7 años, no verificado posteriormente por la OMS. Se ha descrito asociación con cáncer invasor de cérvix y neoplasia intraepitelial, aunque se desconoce si es casual. La incidencia del cáncer de endometrio y de ovario está disminuida. En relación con el cáncer de mama las usuarias actuales tienen un ligero aumento del riesgo, que desaparece a los 10 años de suspender el fármaco. El riesgo aumenta cuando el uso comienza antes de los 20 años y en cánceres que aparecen antes de los 35 años. Los tumores que se detectan son más localizados y el riesgo con progestágenos es similar a estrógenos combinados con gestágenos. El riesgo no depende de la duración de uso.

Efectos beneficiosos

1. Disminución de incidencia de cáncer de ovario y endometrio (en relación con el tiempo de uso), de quistes ováricos funcionales y luteínicos, de patología benigna de la mama (fibroadenoma-mastopatía fibroquística), de anemia ferropénica y de dismenorrea (efecto beneficioso en la regulación del ciclo menstrual).
2. Efecto preventivo sobre la enfermedad inflamatoria pélvica, excepto en el caso de clamidiasis.
3. Mejoran los efectos secundarios negativos relacionados con el hiperandrogenismo (acné-hirsutismo).
4. Posible beneficio sobre masa ósea (osteoporosis), miomas uterinos, endometriosis y artritis reumatoide.

Contraindicaciones

❑ *Absolutas:*

- Hipertrigliceridemia severa (>1.000 mg/dl).
- Diabetes mellitus con vasculopatía asociada (retinopatía, nefropatía y/o neuropatía).
- Enfermedad tromboembólica hereditaria.
- Antecedentes personales de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, trombofilias.
- Antecedente o presencia actual de cáncer de mama o de otros carcinomas hormonodependientes.
- Embarazo.
- Hemorragia genital no filiada.
- Hepatopatía activa.
- Fumadora >35 años.
- Migraña focal.
- HTA severa o con enfermedad vascular.
- Inmovilización prolongada, cirugía abdominal o traumatológica, postoperatorio.

Son contraindicaciones absolutas de carácter temporal: los episodios de tromboembolismo venoso en familiar directo mientras se estudia su origen (se puede utilizar si el estudio de hipercoagulabilidad en la usuaria es normal) y la trombofilia adquirida (períodos de inmovilización prolongada, precirugía, postoperatorio, presencia de anticuerpos antifosfolípidos).

❑ *Relativas.*

- Anemia de células falciformes.
- Obesidad.
- Ictericia idiopática crónica.
- Colestasis recurrente del embarazo.
- Depresión.
- Ootosclerosis.
- Epilepsia (los AHO no modifican el curso de la enfermedad pero muchos fármacos antiepilépticos presentan interacciones medicamentosas).

- Cefaleas migrañosas, valorando riesgo de infarto cerebral. Hipertrigliceridemia >500 y <1.000 mg/dl.
- HTA bien controlada (se podrían usar preparados con gestágenos con actividad antimineralocorticoide como el gestodeno).
- Diabetes mellitus sin complicaciones vasculares asociadas, <35 años y no fumadoras. No hay contraindicación en caso de antecedentes de diabetes gestacional.
- Antecedentes familiares de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad trombótica antes de los 45 años.

Las varices en los miembros inferiores no son una contraindicación excepto en casos de gran extensión.

Síntomas de alarma

- Cefalea.
- Dolor torácico y sensación de ahogo.
- Dolor abdominal.
- Alteración en la visión.
- Ictericia.
- Depresión.
- Hemorragia vaginal.
- Dolor agudo en miembros inferiores.

Descansos

No se justifican a la luz de la evidencia científica disponible.

Olvidos

Si el intervalo es < 12 horas, tomar la pastilla olvidada y continuar con la toma. Si el intervalo es $>$ de 12 horas, seguir con la toma correspondiente y adoptar medidas anticonceptivas complementarias durante 7 días (método de barrera).

Vómitos

Si han pasado más de 4 horas desde la toma, no se produce pérdida de eficacia. Si han pasado menos de 4 horas se debe tomar la píldora de otro envase igual a la previamente tomada y continuar el resto de las píldoras en la misma forma y horario.

Interacciones medicamentosas

En estos casos es recomendable utilizar método barrera durante el tratamiento con otros fármacos y los 7 días posteriores a la finalización del mismo. Si los fármacos coinciden en la 3ª semana de AHO se aconseja renunciar a la semana de descanso e iniciar el siguiente ciclo sin interrupción o si no se hace, usar método barrera esa semana.

❑ *Fármacos que disminuyen eficacia de AHO:*

- Penicilina y derivados.
- Cefalosporina.
- Eritromicina.
- Tetraciclinas.
- Rifampicina.
- Griseofulvina.
- Cloranfenicol.
- Cotrimoxazol.
- Hidantoínas.
- Fenobarbital.
- Carbamacepina.
- Fenilbutazona.
- Pirazolonas.
- Imidazoles orales (fluconazol, itraconazol y ketoconazol).

❑ *Aumento de efecto por AHO:*

- Betabloqueantes.
- Imipramina.
- Benzodiacepinas.

- Teofilinas.
- Corticoides.

❑ *Disminución de efecto por AHO:*

- Amitriptilina.
- Anticoagulantes cumarínicos.
- Paracetamol.
- Insulina.
- Hipoglucemiantes orales.
- Lorazepan-Oxacepan.

Anticoncepción hormonal inyectable

1. Preparados con progestágeno que se aplican vía intramuscular el 5º día del ciclo y, posteriormente, cada tres meses. Indicado en mujeres que deseen un método eficaz y que no aceptan o no pueden utilizar otros métodos. Riesgo de efectos secundarios importantes (ciclos irregulares y amenorrea).
2. Preparados con estrógenos y progestágenos, aplicados mensualmente entre el 7-10 día del ciclo, vía intramuscular.

Anticoncepción hormonal intrauterina

En la actualidad se ha comercializado en España un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (con el nombre comercial de MIRENA®), consistente en un pequeño dispositivo de plástico en forma de T (longitud, 32 mm) con un cilindro alrededor de su rama vertical que contiene levonorgestrel. Se trata de un anticonceptivo hormonal intrauterino desarrollado para combinar las ventajas de la anticoncepción hormonal y de los dispositivos intrauterinos. Para ello, libera una hormona (levonorgestrel), en dosis diarias bajas y de manera estable durante un período de al menos 5 años. Su elevada eficacia anticonceptiva es similar a la de la esterilización femenina. La baja dosis de hormona liberada, hace que sus reacciones adversa sean mínimas y que la tolerancia sea ex-

celente. No depende del cumplimiento de la paciente y no interfiere en absoluto con la espontaneidad en las relaciones sexuales.

Por otro lado, gracias a su eficacia en el control de la proliferación endometrial, también se ha registrado la indicación para su empleo en el tratamiento de la menorragia idiopática, situación para la que no se dispone todavía de un tratamiento conservador a largo plazo, eficaz y seguro. La disminución de la hemorragia menstrual se produce en toda las mujeres, con independencia de la magnitud de sus sangrados antes de la inserción, pero evidentemente se trata de un hecho más relevante en las mujeres con pérdidas abundantes. Incluso, algunos autores proponen que MIRENA pase a ser «el tratamiento de elección de la menorragia idiopática».

En conclusión, es un nuevo método anticonceptivo altamente eficaz, de larga duración y reversible que además, supone un tratamiento conservador eficaz para la menorragia idiopática.

Anticoncepción hormonal de emergencia

Método utilizado para disminuir el riesgo de embarazo no deseado tras un coito no protegido. No debe ser un método rutinario y debe usarse sólo excepcionalmente, es decir, cuando haya fallado el método anticonceptivo habitual. El método anticonceptivo de emergencia más utilizado hasta la actualidad ha sido el método de YUZPE, que consiste en administrar en las primeras 72 horas posteriores al coito dos píldoras cada 12 horas durante un solo día (0,25 mg de levonorgestrel + 0,05 mg de etinilestradiol por píldora). De reciente aparición en el mercado y con mayor eficacia que la pauta de YUZPE, disponemos de la administración de 750 microg de levonorgestrel cada 12 horas (en dos tomas), lo antes posible y siempre antes de las 72 horas siguientes al coito sin protección (1 píldora/12 h/1 día). Se trata de un método que ha demostrado tener una mejor tolerancia que la pauta de YUZPE, ya que el porcentaje de mujeres que presentan efectos secundarios es considerablemente menor. Los anticonceptivos de emergencia actúan a 4 niveles para evitar el embarazo no deseado. Son capaces de impedir la ovulación (si se administran antes de que ocurra), alteran el transporte tubárico de los gametos, dificultan la fertilización y,

además, pueden evitar la implantación en el endometrio. Nunca actuarían después de haberse producido la implantación del blastocito, por lo que no se puede considerar como abortivo, ya que según la OMS no hay embarazo hasta que no ocurra la implantación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serrano I, Aguilar E. Programa de planificación familiar. Ayuntamiento de Madrid. Área de Salud y Consumo (1ª ed). Díaz de Santos. Madrid. 1999.
2. Owen J. Beneficios y riesgos de los anticonceptivos orales. Parthenon Publishing. Uk. 1994.
3. Conferencia de Consenso de la Sociedad Española de Contracepción. Prescripción y manejo de los anticonceptivos orales. Toledo. 1997.
4. Dueñas JL. Mitos y realidades de la contracepción hormonal oral. *Cienc Ginecol* 1998;2(1):33-42.
5. Pérez E, García J. Anovulatorios orales de tercera generación y crisis sanguínea: situación actual del problema. *Cienc Ginecol* 1999;4:163-74.
6. Anticoncepción oral. Folia clínica en Obstetricia y Ginecología. N° 17; 1999.
7. Pérez E, García J. Los nuevos anticonceptivos orales y enfermedad cardiovascular. *Rev Gin Obst* 2000;1(4):228-39.
8. Programa de atención a la mujer. Área 9. Atención Primaria Insalud Madrid. 1999.

6

Dolor abdominal ginecológico

Enfermedad pélvica inflamatoria

J. J. Escribano, G. Rodea y B. Juliá

DEFINICIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Pélvica (EIP) es un síndrome clínico caracterizado por la infección (bacteriana y raramente viral) del tracto genital alto, que se produce casi siempre por vía ascendente desde el cérvix uterino. Constituye la complicación más frecuente de las Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) bacterianas y tiene una elevada morbilidad, destacando entre sus secuelas la infertilidad por oclusión tubárica (10-21% ETS-EIP), el embarazo ectópico (50% por EIP) y el dolor pélvico crónico (18%).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia en USA es de 10-15% de mujeres en edad reproductiva, las cuales sufren al menos un episodio de EIP. Es la infección ginecológica más frecuente en mujeres occidentales. La incidencia es de 7/100.000 casos nuevos al año existiendo factores de riesgo que condicionan su aparición:

Edad. Riesgo máximo entre 15 y 39 años. Las adolescentes sexualmente activas más jóvenes son las que más probabilidades tienen de infectarse por tres motivos fundamentales: tasas elevadas de infección por clamidia y gonococo, sistema inmune inmaduro y ectopia fisiológica cervical que facilita el ascenso de la infección al tracto superior.

Paridad. Más frecuente en nulíparas.

Nivel socioeconómico. Habitualmente bajo y más frecuente en el área urbana que en la rural.

ETS. El gonococo y la clamidia no sólo producen EIP, sino que además abren el camino a otros patógenos.

Contraceptivos. Hay algunos que disminuyen el riesgo de ETS y por tanto de EIP como los preservativos. Los Anticonceptivos Orales (ACO) ejercen un efecto protector al modificar el moco cervical resultando más difícilmente penetrable por las bacterias y porque el componente esteroideo protege frente a la inflamación (sin embargo aumentan la incidencia de vaginitis candidiásica y por clamidias). El DIU en mujeres sin antecedentes de ETS y con un único compañero sexual no aumenta significativamente la incidencia de EIP, sino que simplemente no protege. La incidencia de EIP es mayor solamente en los cuatro primeros meses post-inserción, lo que apoya la teoría del arrastre de gérmenes en la inserción.

Irrigaciones vaginales. Aumenta el riesgo para todas las etiologías microbianas por el transporte facilitado.

Prostitución. Prevalencia de patógenos superior a la general.

Episodios previos. Hasta el 21%. No debe atribuirse a tratamiento incorrecto sino a persistencia de los mismos factores de riesgo.

Manipulaciones intrauterinas. Legrado (2-15%) e histeroscopia al facilitar el ascenso, aunque depende de la presencia o no de infección previa.

Toxicomanías, primer coito antes de los 14 años y promiscuidad sexual.

Barreras contra la infección

1. Anatómicas. Factores inespecíficos y no inmunológicos con propiedades antibacterianas, como las secreciones vaginales, el moco cervical donde algunas proteínas como la lactoferrina tienen clara actividad antibacteriana, secreciones endometriales y secreciones tubáricas.
2. Inmunológicas. El endocervix y el útero contienen tejido linfoide que produce inmunoglobulina A y complemento.

3. Microbiológicas. La vagina y el cuello están colonizados por una mezcla de microorganismos aerobios y anaerobios que interfieren en la infección de patógenos de transmisión sexual.

Etiopatogenia

Es una infección POLIMICROBIANA, causada por microorganismos ascendentes de infecciones genitales bajas de la vagina o del cérvix a través de la mucosa del endometrio afectando la mucosa de las trompas de Falopio, de ahí que algunos autores prefieren emplear el término de SALPINGITIS AGUDA. En el momento actual se incluyen como principales agentes etiológicos la CLAMIDIA Y EL GONOCOCO pero existen otros organismos aislados como el E. COLI, el MICOPLASMA y el UREOPLASMA. Una vez alterada la integridad anatómica de la trompa, se producirá la infección polimicrobiana. Se distinguen tres tipos de EIP:

1. *EIP ascendente*. La más frecuente y debida a ETS aunque también puede ser causada por contaminación de flora endógena.
2. *EIP por contigüidad*. Apendicitis, ascitis.
3. *EIP a distancia*. Tuberculosis, neumococia.

Anatomía patológica

En principio se desarrolla una fase catarral que presenta unas trompas enrojecidas y aumentadas de tamaño con adherencias a órganos vecinos. Si no se instaura tratamiento, la inflamación abarca todo el espesor de la trompa y el ovario puede estar englobado por adherencias con posibilidad de absceso tuboovárico.

Diagnóstico

Clínico

En la *EIP aguda* el dolor abdominal es el principal síntoma pero es inespecífico. Suele ser bilateral y en región inferior del abdo-

men, variando desde un mínimo dolor hasta casos de extrema sintomatología en la perihepatitis. El diagnóstico mediante la exploración se consigue en el 60% de los casos y en el 12% se produce un diagnóstico erróneo del cuadro clínico. La historia debe ser minuciosa para buscar antecedentes de infecciones del tracto genital inferior, exploraciones intrauterinas, DIU, uretritis en el varón, etc. Otros signos clínicos pueden ser la leucorrea purulenta, dolor a la movilización cervical y anexial e inflamación anexial palpable. Además se pueden acompañar de metrorragias, dispareunia, disuria, náuseas, vómitos y síntomas de proctitis. Según la *Sociedad Española de Ginecología*, el diagnóstico se basa en la presencia de todos los criterios mayores más uno de los menores como mínimo. Estos criterios, propuestos por Hager, son historia o presencia de dolor abdominal inferior, dolor a la movilización cervical, dolor a la exploración anexial, historia de actividad sexual en los últimos 6 meses y ecografía no sugestiva de otra patología (MAYORES), y temperatura mayor de 38°, leucocitosis mayor de 10.000, VSG elevada y cultivo positivo para gonococo y clamidia o Gram (+) para gonococo u observación por IFD de clamidia (MENORES).

En la *EIP silente* (hasta el 48%) se produce a veces cervicitis y hemorragia anormal, siendo responsable de la mayoría de las infertilidades y de los embarazos ectópicos. Los anticuerpos séricos anticlamidias se correlacionan con este tipo de secuelas en mujeres sin antecedentes. Se ha determinado una *clasificación clínica por estadios* que comprenden el I con salpingitis aguda sin pelviperitonitis, el II o salpingitis aguda con peritonitis, el III con presencia de absceso tuboovárico y el IV con rotura del absceso.

Etiológico-microbiológico

La etiología es polimicrobiana, apareciendo en el 80% de las mujeres menores de 25 años la *clamidia* (más frecuente en Europa) o el *gonococo* (más frecuente en USA). Recientes investigaciones abogan por un papel cada vez más importante de los Gram (-), sobre todo *E. Coli* y *anaerobios*, que colonizan la vagina y afectan las trompas al actuar junto a los dos primeros, originando una posible infección secundaria.

El diagnóstico etiológico del *gonococo* es complicado por la difícil accesibilidad de las muestras y por la falta de correlación entre los cultivos cervicales e intraabdominales, por la vida corta del patógeno, porque desencadene sólo el proceso inflamatorio facilitando infecciones secundarias o por la capacidad de fijación a las células de la trompa que imposibilita su desprendimiento con lavados. La *clamidia* representa la causa más frecuente de salpingitis asintomática. La detección de *micoplasmas* no es diagnóstica porque se encuentran normalmente en el tracto genital de mujeres sanas. Entre los anaerobios destaca el *bacteroides fragilis*. También pueden originar el cuadro clínico las *enterobacterias*, sobre todo E. Coli, el *estreptococo viridans*, la *gardnerella* que puede producir vaginosis bacteriana alterando la flora vaginal predisponiendo a EIP, el *clostridium* y el *actinomicetes* asociados a inserción de DIU, los *estafilococos* y *neumococos* que aparecen en el 1% de los casos y el *hemofilus influenza*. A pesar de lo anterior, casi la mitad de los cultivos de las trompas y superficies peritoneales son negativos con evidencia clara de lesión en la laparoscopia diagnóstica. Los cultivos cervicales para clamidias y gonococos están indicados ante sospecha de EIP porque lesionan primariamente la trompa.

Ecográfico

No es diagnóstico de EIP ya que una ecografía normal no la excluye. Su sensibilidad y especificidad son bajas, detectando endometritis, líquido libre y abscesos tuboováricos.

Biopsia de endometrio

En algún caso puede detectar endometritis (células plasmáticas y polimorfonucleares) aunque es poco fiable porque la endometritis no siempre implica EIP.

Laparoscopia

Es la prueba de elección, permitiendo establecer el grado de inflamación leve, moderada y grave en función de la presencia de eri-

tema, edema, exudado purulento, adherencias laxas o fuertes y abscesos. Permite además la toma de muestras directas sin contaminación y establece el diagnóstico diferencial, así como realizar el estadiamiento perfecto de la enfermedad y establecer un pronóstico. En la práctica clínica se realiza en muchas ocasiones ante diagnósticos dudosos y en casos de fracaso del tratamiento.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son *erradicar la infección* mediante antibioterapia en fase aguda, indicando cirugía en casos de fracaso terapéutico o complicaciones, *aliviar los síntomas* con reposo y analgésicos y *prevenir las complicaciones* mediante antiinflamatorios.

La mayoría de las pacientes pueden ser tratadas satisfactoriamente de forma ambulatoria. La hospitalización se realizará en casos de diagnóstico incierto, presencia de masa inflamatoria, fracaso de la terapia ambulatoria, imposibilidad de iniciarla o mala tolerancia a la misma, deseos de fertilidad próxima, mujeres gestantes, clínica aguda de irritación peritoneal y pacientes prepúberes. Las parejas sexuales de las pacientes con EIP deben ser evaluadas sobre ETS y tratadas en su caso. En casos de DIU debe retirarse.

El tratamiento médico debe iniciarse tan pronto como se determine el diagnóstico sin esperar el resultado del cultivo de muestras, de una manera empírica y con espectro polimicrobiano. Los resultados posteriores de microbiología modificarán si es preciso, la terapia antibiótica inicial.

Antibioterapia ambulatoria

La *pauta recomendada* es dosis única de cefoxitina 2 g im, ceftriaxona 250 mg im o espectinomicina 2 g im + doxiciclina 100 mg vo/12 h/14 d o tetraciclina 500 mg vo/6 h/10 días + metronidazol 500 mg vo/8 h/10 d. Otras *pautas alternativas* son trimetropin-sulfametoxazol + metronidazol durante 10 d; kanamicina dosis única+doxiciclina 10 d + metronidazol 10 d; azitromicina monodosis

1 g vo, eficaz para clamidias y gonococo no multirresistentes; ciprofloxacino o norfloxacino + metronidazol; aztreonam como 2ª elección si aminoglucósidos contraindicados; imipenem si resistencias, etc. En caso de alergias a penicilinas y derivados puede utilizarse espectinomicina 2 g im y si alergia a doxiciclina y tetraciclina se recomienda eritromicina 500 mg/6 h vo/10 d. En general la monoterapia no está indicada.

Tratamiento de la paciente ingresada

Se deben administrar los *tratamientos antibióticos intravenosos* combinados durante un mínimo de 4 días o hasta que la paciente haya permanecido afebril 48 horas. Se pueden utilizar *cefoxitina* 2 g iv/6 h o ceftriaxona, o cefotaxima o ceftizoxima + *doxiciclina* 100 mg iv/12 h (quedan sin cubrir 20% de B.fragilis, pseudomona y algunos enterococos). También se puede recomendar la asociación de *clindamicina* 900 mg/8 h + *gentamicina* 240 mg dosis única/24 h (se cubren muy bien anaerobios y Gram (-) pero no es eficaz frente a gonococo ni enterococo), o cloranfenicol 500 mg/6 h + *gentamicina* 240 mg/24 h. Otra reciente combinación es la de mezlocilina 5 g/8 h/5 d-2 g/8 h/2 d más y doxiciclina 100 mg/12 h. El tratamiento debe *continuar con doxiciclina* 100 mg vo/12 h o eritromicina 500 mg vo/6 h *durante 14 días más*.

En caso de *absceso tuboovárico*, complicación potencialmente fatal más frecuente, se estima que en el 40-50% de los casos se produce respuesta adecuada al tratamiento médico, en especial si es unilateral e inferior a 6 cm. Están producidos principalmente por anaerobios y Gram (-) y el tratamiento utilizado es *clindamicina* 900mg iv/8h + *gentamicina* 240 mg iv/24 h + *ampicilina* 1 g iv/8 h. Cuando no se obtienen resultados satisfactorios en 72 h puede ser necesario el abordaje quirúrgico percutáneo con control ecográfico, drenaje vía vaginal, laparoscopia y en ocasiones laparotomía.

En un 2-3% de los casos se produce la *rotura del absceso tuboovárico*, emergencia quirúrgica (4-6% mortalidad) que exige laparotomía exploradora mediante la cual realizaremos una técnica lo más agresiva posible en función de las características de la paciente,

para evitar las recidivas y secuelas posteriores. La intervención se llevará a cabo con antibioterapia intensa y dependerá de la edad, paridad, deseo reproductivo de la paciente y extensión de las lesiones. En pacientes jóvenes la técnica será lo más conservadora posible.

Mención especial merece la laparoscopia como técnica quirúrgica terapéutica que permite la liberación de adherencias y el drenaje de abscesos. Estos procedimientos se pueden llevar a cabo en el mismo momento del diagnóstico. Se ha observado un acortamiento de estancia hospitalaria, una recuperación más rápida y una menor incidencia de adherencias en comparación con grupos tratados sólo con antibioterapia o con cirugía radical.

Complicaciones

Entre las *agudas* destacan la *Perihepatitis-Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis*, inflamación de la cápsula hepática y del peritoneo abdominal, asociada a clamidia y de intensa clínica dolorosa en hipocondrio derecho. También pueden aparecer *periapendicitis*, *rotura de abscesos tuboováricos* y *shock endotóxico*.

Entre las *secuelas tardías* destacan el *dolor pélvico crónico* 18%, *esterilidad* 14-38% como complicación grave más frecuente, *embarazo ectópico* con riesgo 7 veces superior, *Síndrome de Reiter* y la *atipia citológica cervical*.

La *recidiva* aparece en un 5%, con sintomatología en las 6 semanas posteriores al cuadro inicial de EIP, generalmente por tratamiento inadecuado o fracaso del mismo. La *reinfección* aparece en el 23%, cuando la sintomatología comienza una vez pasadas 6 semanas post EIP inicial, al persistir los mismos factores de riesgo.

Antes de la era antibiótica la *mortalidad* por EIP era de 1%. Hoy en día la mayoría de las muertes resultan de sepsis por rotura de abscesos. La segunda causa de muerte puede ser atribuible a la asociación de embarazo ectópico y EIP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coll C, Ramírez A, Sánchez R. Vulvovaginitis en la práctica clínica. Ed MCS. España 1998.

2. Scott J, Disaia P, Hammond C, Spellacy W. Tratado de Obstetricia y Ginecología de Danforth. 6ª Ed. Interamericana. México. 1994.
3. Washington AE, Katz P. Cost and payment source for pelvic inflammatory disease. *JAMA* 1991;266:2565-9.
4. Sweet RL. Role of bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis* 1995;20(supl 2):271-5.
5. Bajo JM. Vaginosis bacteriana y enfermedad inflamatoria pélvica. *To-ko-Gin Pract* 1995;54(supl 1):35-9.
6. Jossens MO, Shachter J, Sweet RL. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease of differing microbial etiologies. *Obstet Gynecol* 1994;83:989-97.
7. Sutherland S. Chlamydia trachomatis. En: Greenough A, Osborne J, Sutherland S (eds.). Infecciones congénitas, perinatales y neonatales. Ed. Masson Barcelona 1996:35.

Embarazo extrauterino

G. Pedroviejo y N. Martín

Se define como la implantación del óvulo fecundado (blastocito) fuera de la cavidad uterina. El diagnóstico es histológico con la demostración de vellosidades coriales y/o restos embrionarios.

Epidemiología

La incidencia es del 0,9 al 2,6% de todas las gestaciones. Su frecuencia se ha triplicado en 20 años, y este incremento se ha relacionado con las técnicas de reproducción asistida, el aumento de la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) y algunos métodos anticonceptivos, como los dispositivos intrauterinos (así se explican diferencias geográficas de frecuencia). Debe tenerse en cuenta en toda mujer en edad fértil que acude a urgencias con dolor y/o sangrado genital.

El riesgo de muerte por embarazo ectópico es 10 veces mayor que por parto vaginal y 50 veces mayor que por aborto inducido,

sin embargo el índice de mortalidad ha descendido un 90% (CDC 1987, 0,034%). El pronóstico de gestaciones evolutivas posteriores es menor y sobre todo en primigestas mayores de 30 años.

Factores de Riesgo

1. Infecciones genitales. Hay antecedentes de salpingitis en el 30 al 50% de los casos. El germen más frecuentemente relacionado es la Clamidia Trachomatis. Es el principal factor de riesgo.
2. Tabaquismo. Hay una relación dosis-efecto. Parece que afecta la motilidad tubárica y la actividad ciliar.
3. Cirugía abdomino-pélvica previa, sobre todo la tubárica.
4. Métodos anticonceptivos.
 - 4a. DIU: el riesgo de embarazo ectópico asociado es del 0,8-10%, es mayor en los de progesterona, y aumenta el riesgo de infección pélvica.
 - 4b. Micropíldora progestativa: incrementa el riesgo de embarazo ectópico en el 10% de las gestaciones.
 - 4c. Esterilización tubárica, supone un riesgo relativo (RR) de 10,9.
 - 4d. Contracepción postcoital estrogénica.
5. Embarazo ectópico previo, con RR de un 7-9% y una tasa de recidivas entre el 15-20%.
6. Tratamientos de esterilidad y técnicas de reproducción.
 - 6a. Citrato de clomifeno.
 - 6b. La asociación de HMG & HCG.
 - 6c. Fertilización *in vitro* (FIV) con una frecuencia de ectópico del 6,5% (heterotópico en el 10% de los casos), y del 3% después de transferencia intratubárica de gametos (GIFT).
7. Fármacos.
 - 7a. Dietilestilbestrol.
 - 7b. Fármacos antineoplásicos.
8. Endometriosis, sobre todo la tubárica.
9. Insuficiencia lútea.
10. Edad materna, el riesgo aumenta a partir de los 28 años y de forma muy significativa a partir de los 40 años. Se propone una hipótesis de alteración cromosómica de la gestación.

Etiopatogenia

Se desconoce. Se acepta la multicausalidad. Para que el trofoblasto se implante, es necesario que el blastocito esté fuera de su envoltura (zona pelúcida) y que se localice en la trompa entre el 4º y el 7º día, para que se produzca aquí la implantación.

Hay varias teorías que intentan explicarlo:

- Teoría del retraso de captación embrionaria.
- Teoría del retraso de la migración, de origen hormonal o mecánico.
- Teoría del reflejo tubárico.

Un embarazo tubárico se ha considerado tradicionalmente como un embarazo normal en un lugar aberrante, con una tasa esperada de aberraciones cromosómicas cercana al 15%. Sin embargo en un estudio se encontró que el 33% de las concepciones ectópicas tenían aberraciones cromosómicas, con una tasa de aneuploidía significativamente mayor. Así pues, el anormal desarrollo embrionario puede ser causa de embarazo ectópico.

Localización

1. Tubárica, supone >95% de los casos. Las posibles localizaciones del embarazo ectópico tubárico son:
 - 1a. Ectópico fímbrico (2%).
 - 1b. Ectópico ampular (62-90%).
 - 1c. Ectópico ístmico (8-25%).
 - 1d. Ectópico intersticial (2%).
2. Extratubárica, <5% de los casos.
 - 2a. Ováricas (0,50%).
 - 2b. Ligamento ancho (0,05%).
 - 2c. Cuerno rudimentario.
 - 2d. Cervical. Supone 1/18.000 gestaciones. Es grave por las hemorragias abundantes que provocan. Clásicamente el tratamiento era quirúrgico con cerclaje y conización cervical (evitar legrado), y frecuentemente acababa en histerectomía por sangrado profuso. Actualmente es

una indicación de tratamiento médico; la actinomicina D parece más eficaz que el metrotexate porque permite el desarrollo de embarazos ulteriores y se han descrito también buenos resultados con el tratamiento local con cloruro potásico. Hay una estrecha relación con el antecedente de legrado uterino y son factores de riesgo los miomas submucosos y las cesáreas anteriores. Es típico de la exploración el signo del reloj de arena. Hay criterios clínicos e histológicos (Rubin 1911) para el diagnóstico de embarazo cervical.

- 2e. Abdominal (0,4%, 1/15.000 partos) Con alto índice de mortalidad maternal, no está indicado el tratamiento conservador, excepto para el alumbramiento de la placenta si hay sangrado profuso pudiendo tomar una actitud expectante tras ligar el cordón. La placenta retenida se reabsorbe generalmente entre 8-12 semanas.

Diagnóstico

A toda mujer en edad fértil que acude a urgencias por dolor abdómino-pélvico y/o sangrado genital con o sin amenorrea conocida e independientemente del método anticonceptivo utilizado, se debe realizar un test de gestación. Gracias al diagnóstico precoz se ha conseguido disminuir la morbi-mortalidad que este proceso ocasiona.

El diagnóstico del EE debe realizarse por la interrelación entre la clínica, el laboratorio y las pruebas de imagen.

Diagnóstico clínico

La tríada clásica es: mujer fértil con amenorrea, metrorragia (50-80%) y dolor abdominal (90%).

La amenorrea se presenta en el 70% de los casos. La metrorragia habitualmente es escasa e intermitente, a veces puede confundir con un aborto espontáneo si se produce la expulsión de la caduca. El dolor abdominal es en general de localización pélvica y de tipo cólico y está presente en el 90% de los casos.

Pueden aparecer signos simpáticos del embarazo como síncope o lipotimias. La aparición de tenesmo rectal suele indicar Douglas ocupado. La presentación clínica puede ser desde cataclísmica, con shock hipovolémico por hemoperitoneo (cada vez menos frecuente) a tener una presentación prácticamente asintomática. La presentación más típica ocurre en la paciente que acude a urgencias con amenorrea de pocas semanas, metrorragia escasa intermitente frecuentemente de sangre oscura y dolor abdominal de leve a moderado, puede haber presentado algún signo simpático, siendo la exploración abdominal dolorosa sin abdomen agudo y puede encontrarse en el tacto bimanual (TBM) una masa anexial dolorosa.

Otras formas clínicas son la Pseudoabortiva con predominio de la metrorragia (expulsión de la decidua) y el hematoma enquistado (excepcional).

Hay que tener presente la posibilidad de gestación heterotópica (1/30.000 partos en 1948) en la cual coexisten una gestación intrauterina y una gestación ectópica. La incidencia actual estimada es de 1/4.000-15.000 partos por el aumento de tratamientos de inducción de la ovulación, llegando incluso al 1% en programas de técnicas de reproducción asistida.

Exploración

En toda paciente que acude a urgencias hay que controlar tensión arterial (TA), pulso y temperatura (T^a). Hay que valorar el estado general de la paciente y después de una anamnesis detallada hacer una exploración lo más completa posible. Son imprescindibles las siguientes exploraciones:

Abdominal: en general no se palpan masas. El dolor más frecuentemente es referido a hipogastrio y flancos ilíacos (FFII). La intensidad puede variar desde una leve hipersensibilidad a la palpación, al dolor evidente a la palpación superficial o profunda, o a un abdomen agudo con signos de irritación peritoneal con o sin signo de Blumberg. La presencia de dolor costal o escapular indica en general hemoperitoneo.

Tacto bimanual: debe ir precedido de una especuloscopia para visualizar el cérvix cerrado y confirmar el origen intrauterino del

sangrado si este existe. La movilización cervical en general es dolorosa (indicando afectación anexial), el Douglas puede estar abombado y ser doloroso (hemoperitoneo) pudiendo realizarse una culdocentesis diagnóstica (se confirma el hemoperitoneo y se pueden hacer cuantificaciones de beta HCG e interrelacionarlas con valores séricos). El útero en general está menos aumentado que la amenorrea que presenta la paciente y se puede explorar un anejo engrosado y doloroso en el 50% de los casos. El tacto rectal puede realizarse como exploración complementaria de las anteriores.

No hay que olvidar que la laparoscopia diagnóstica sigue siendo un medio válido y eficaz, y si ésta plantea dudas se resuelve con examen microscópico extemporáneo del producto del raspado, en el que no se encontrarán vellosidades trofoblásticas.

La histeroscopia puede demostrar la vacuidad uterina.

Diagnóstico de laboratorio

La prueba diagnóstica más importante es la determinación de la hormona gonadotrofina coriónica humana (HCG) producida por el trofoblasto. Su medición se puede hacer en orina (test de gestación) con distintas sensibilidades, 25 y 200 U/ml permitiendo establecer el diagnóstico de gestación, o en sangre, beta HCG (subunidad beta de la HCG obtenida por radioinmunoensayo en mUI/ml) que es una prueba más sensible (casi el 100%) y específica y que en general se utiliza para valorar la evolución tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Hay que tener presente que, aunque raro, estas determinaciones tienen falsos positivos y más raramente aún falsos negativos. El valor absoluto no indica la localización del embarazo. La beta HCG se detecta a partir del 8º día postovulación, y alcanza su nivel máximo entre la 8ª-10ª semana. Si en determinaciones seriadas cada 48 h no hay un aumento del 66% de la HCG, se estima que hay un embarazo anormal en el 85% de los casos. Se ha relacionado el nivel de beta HCG con la visualización de la vesícula gestacional por ecografía, así un embarazo intrauterino se debe objetivar con unos niveles de beta HCG de 1.000 a 2.000 en la ecografía transvaginal y de 6.000 a 6.500 U con la ecografía transabdominal.

Otras determinaciones menos usadas son:

- a) Progesterona: es una medida poco estable antes de la 8ª semana. Los valores séricos rara vez son < de 5 ng/ml en la 6ª semana de gestaciones viables y generalmente son mayores de 15 ng/ml. Valores < 5 ng/ml equivalen a gestación intrauterina no evolutiva y valores > 25 ng/ml descarta la presencia de embarazo ectópico en el 97,4%. Existe una gran superposición de límites.
- b) Creatinoquinasa: es una enzima que está en las células de la muscular de la trompa, y sus cifras se elevan en la gestación ectópica en comparación con la gestación normalmente implantada evolutiva o no. Valores > 45 U/ml indican embarazo extrauterino.
- c) Renina y Prorenina: los ovarios son la principal fuente de producción extrarrenal de estas enzimas. La prorenina alcanza su máximo en la 5ª semana y luego se mantiene estable hasta el segundo trimestre. No es útil porque las cifras se elevan mucho cuando se asocia el ectópico con un quiste de ovario. La renina es mejor parámetro, permanece estable las primeras 9 semanas y su nivel es significativamente más bajo en los ectópicos que en las gestaciones intrauterinas evolutivas o no. Cuando hay más de 33 pg/ml de renina activa (percentil 25) parece que se puede excluir el riesgo de embarazo ectópico.

Ante toda paciente con sospecha de embarazo ectópico es obligado solicitar también un hemograma, unas pruebas de coagulación y determinar el grupo sanguíneo y Rh.

Diagnóstico ecográfico

Es la prueba de imagen más importante y más utilizada para el diagnóstico, evolución y control del tratamiento del embarazo ectópico. La ecografía siempre debe valorarse conjuntamente con la clínica, las determinaciones hormonales y la determinación de las semanas de amenorrea. La ecografía transvaginal y el doppler pulsado contribuyen a realizar un diagnóstico cada vez más precoz y por tanto con más posibilidades de realizar un tratamiento médico conservador.

Como ya hemos visto antes, hay niveles críticos de beta HCG en los cuales se debe identificar vesícula gestacional intrauterina en la ecografía. Así:

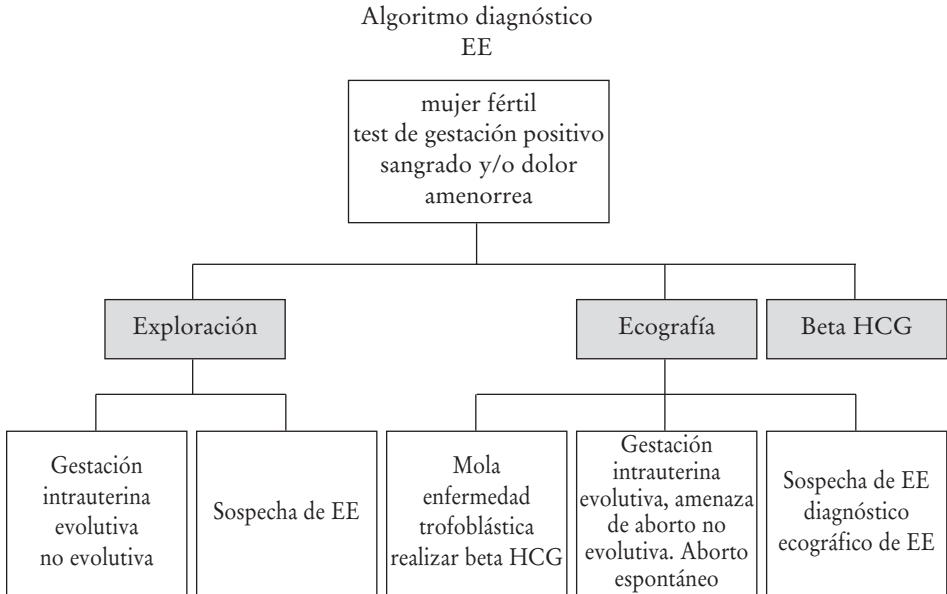
Beta HCG	1.000-2.000 U	6.000-6.500 U
Eco transvaginal	Sí	Sí
Eco transabdominal	No	Sí

Para algunos autores la amenorrea es mejor predictor para la detección del saco gestacional en la ecografía vaginal que la concentración sérica de beta HCG. Si es fiable la edad gestacional, la no visualización del saco, 24 o más días después de la concepción, debería considerarse evidencia de presunción de embarazo ectópico.

Ecografía abdominal: debe realizarse para tener una visión de conjunto de la pelvis y permite valorar la cantidad y localización del líquido libre. Debe valorarse la vacuidad uterina (a partir de la 6ª semana) y puede verse un pseudosaco, existencia de una masa anexial así como líquido libre.

Ecografía transvaginal: con sondas de alta frecuencia permite realizar un diagnóstico más precoz, visualizándose vesícula gestacional a las 5 semanas (6 semanas en la abdominal) y latido cardíaco fetal a las 6+2 semanas. Da una mejor calidad de imagen y permite las punciones ecoguiadas que se pueden usar para el diagnóstico, tratamiento y evolución. Hay que valorar, la vacuidad uterina más endometrio engrosado o pseudosaco; puede observarse el ectópico tubárico al poderlo discriminar del ovario, pudiendo ver saco gestacional con o sin latido cardíaco presente; valora además el líquido en Douglas.

Resulta un avance la medición de los flujos gracias al Doppler pulsado, pudiendo estudiarse el embarazo, la arteria uterina y el cuerpo lúteo, ayudando en el diagnóstico diferencial entre pseudosaco y saco (vesícula) gestacional. El embarazo ectópico es homolateral al cuerpo lúteo en el 85% de los casos y hay un flujo anormal en la trompa y una reducción del flujo en la arteria uterina comparándolo con la gestación normal.



Algoritmo diagnóstico de EE con determinación de Beta HCG.

Tratamiento

Tradicionalmente el tratamiento del embarazo ectópico era quirúrgico, con la realización de una laparotomía urgente en la que se realizaba una salpinguectomía, dado que el diagnóstico se realizaba en general con el ectópico roto y la presencia de un abdomen agudo.

Actualmente hay tres opciones terapéuticas, teniendo presente el deseo de descendencia futura de la paciente. Si el diagnóstico es laparoscópico el tratamiento de elección es el quirúrgico. Independientemente del tratamiento realizado debe administrarse globulina anti-D en las pacientes Rh(-).

1. Abstención terapéutica, actitud expectante con monitorización ecográfica, clínica y de laboratorio (beta HCG <1.000). En pacientes asintomáticas en las que se espera un aborto tubárico espontáneo.

2. *Tratamiento médico (conservador)*: pueden usarse la vía sistémica o local, y utilizarse distintos medicamentos, así como distintas pautas. Se acepta este tratamiento cuando se dan una serie de condiciones (discutido):

- a) amenorrea < 9 semanas,
- b) vesícula gestacional ectópica visible,
- c) diámetro de la vesícula < 3 cm de diámetro,
- d) hemoperitoneo inexistente o mínimo,
- e) tratamiento con Metrotexate posible (estudio de coagulación y plaquetas normales, pruebas de función hepática y renal normales),
- f) beta HCG < 5.000 mUI/ml,
- g) actividad cardíaca del embrión negativa, y
- h) la paciente debe estar hemodinámicamente estable,

Este tratamiento conservador está indicado en la gestación tubárica, cornual, cervical e intersticial.

Administración sistémica: – Metrotexate (im, iv).
– Mifepristona (RU-486).

Administración local: – Metrotexate.
– Cloruro potásico.
– Prostaglandinas.
– Soluciones hipertónicas.

En cuanto a la forma de administración, intramuscular (sistémica) o intratubárica (local) no existen diferencias significativas ni en toxicidad ni en eficacia. Las tasas de fertilidad postratamiento con el metrotexate sistémico son del 69% con permeabilidad tubárica en el 82% de los casos, frente a una 59% y 90% en el caso de administración local de este.

En general se puede considerar que el tratamiento de elección sería el uso de Metrotexate sistémico en una sola dosis 50 mg/m² (no precisando en este caso la utilización de Ac. fólico) con un 95% de eficacia. En un 5% el tratamiento es ineficaz y se precisa cirugía.

Postratamiento es muy importante el seguimiento monitorizado de la paciente, teniendo en cuenta que la negativización de la beta HCG puede durar meses y esto encarece el procedimiento y dificulta su seguimiento. Se puede esperar un aumento de la beta HCG en las primeras 48 h después del tratamiento que puede persistir durante 5 días.

3. *Tratamiento quirúrgico*: en la actualidad es una indicación clara de cirugía laparoscópica excepto en casos muy agudos en que se prefiera realizar una laparotomía para la resolución más rápida del caso y ante ectópicos cornuales, intersticiales y cervicales en los que fracasa el tratamiento con metrotexate. Se pueden realizar distintas técnicas dependiendo de la localización del ectópico tubárico y de los deseos de descendencia de la paciente.

3.1. Expresión de la trompa en caso de EE ampular con el objeto de provocar un aborto tubárico.

3.2. Salpingostomía lineal antimesentérica con extracción del ectópico y sutura o no posterior en embarazos ampulares o ístmicos.

3.3. Salpinguectomía parcial. La salpinguectomía total solo se realiza en el ectópico intersticial.

Hay que tener presente que tras la salpingostomía persiste tejido trofoblástico en el 6% de los casos y obliga a determinaciones semanales de beta HCG. La fertilidad futura es del 60% y la tasa de recurrencias del 14%, frente a un 29% y 10% cuando se realiza salpingectomía. Después de 2 embarazos ectópicos solo un 30% consiguen embarazo sin Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), pero el riesgo de embarazo ectópico aumenta de forma espectacular.

3.4. Anexectomía. Muy infrecuente.

De las mujeres que trataron de concebir después de un embarazo ectópico, el 70% lo consiguió en el primer año. Las posibilidades de fertilidad futura se afectan más por las características de la paciente que por el tratamiento realizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Precis V. Embarazo ectópico. Actualización en Obstetricia y Ginecología.
2. Herlicoviez M, Barjot P et al. Actitud práctica frente a las metrorragias del primer trimestre del embarazo. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica*-5049D-16.
3. Galindo A. Ecografía intervencionista en Ginecología. *Progresos Diagnóstico Prenatal* 1999;11(8):461-7.
4. Sebban E, Sitbon D, Benifla JL. Embarazo extrauterino. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica*-5032A-30.
5. Job-Spira N, Bouyer J, Pouly JL et al. Fertilidad tras el embarazo ectópico: primeros resultados de un estudio de serie poblacional en Francia. *Hum Reprod* 1996;11:99-104.
6. Clausen I. Cirugía conservadora frente a radical en el embarazo tubárico: Revisión. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:8-12.
7. Gross Z, Rodríguez JJ, Stalnaker BL. Embarazo ectópico: evaluación ambulatoria, no quirúrgica, y tratamiento con una sola dosis de metrotexato. *J Reprod Med* 1995;40:371-4.
8. Karikoski R, Aine R. Embriogénesis anormal en la etiología del embarazo ectópico. *Gynecol Obstet Invest* 1993;36:158-62.
9. Kadar N, Bohrer M, Kemmann E. Zona discriminante de la HCG para la ecografía endovaginal: estudio prospectivo de distribución al azar. *Fertil Steril* 1994;61:1016-20.
10. Kirchler HC, Seebacher S. Diagnóstico precoz del embarazo tubárico: evaluación mediante ecografía endovaginal Doppler color de los cambios de flujo sanguíneo tubárico. *Obstet Gynecol* 1993;82:561-5.
11. Frates MC, Benson CB. Embarazo ectópico cervical: resultados del tratamiento conservador. *Radiology* 1994;191:773-5.
12. Thomas G, Stovall MD. Uso del metrotexato en el tratamiento del embarazo ectópico. *Year Book de Ginecologia & Obstetricia*, 1996.

Endometriosis

C. J. Maroto y M. A. Manzanares

Concepto y clasificación

Es el trastorno caracterizado por la implantación y desarrollo de la mucosa uterina (glándulas y estroma) fuera de su localización habitual. Este endometrio ectópico experimentará las mismas variaciones cíclicas que el endometrio habitual, así como presentará capacidad para crecer, infiltrar e incluso diseminarse de forma similar al tejido tumoral, pero su transformación maligna es rarísima. Es un proceso no infeccioso, pero con componentes similares a la respuesta inflamatoria: fibrosis y formación de adherencias, y aumento de macrófagos y monocitos en líquido peritoneal.

Así, después de la menopausia, los focos endometriósicos regresan y desaparecen, aunque en mujeres obesas pueden persistir debido al aumento de conversión periférica de androstendiona en estrona a nivel del tejido adiposo; igualmente, puede reactivarse a consecuencia del Tratamiento Hormonal Sustitutivo.

Es una de las tumoraciones anexiales más frecuentes en las mujeres jóvenes, suponiendo —antes del uso generalizado de la laparoscopia— hasta el 4-8% de las intervenciones urgentes por dolor abdominal.

Epidemiología

Aunque pueda parecer sorprendente, se sabe poco acerca de la prevalencia o los factores de riesgo en la endometriosis; esto se ve dificultado por la imposibilidad de diagnosticar la enfermedad en la población general. La prevalencia de endometriosis se calcula entre un 1-7% de las mujeres entre 15 y 45 años y se cree que produce entre un 30-40% de la infertilidad femenina.

Es una enfermedad estrógeno-dependiente que suele aparecer en mujeres en edad fértil, de raza blanca, nivel socioeconómico alto, con ciclos menstruales cortos y menstruaciones prolongadas;

suele haber historia familiar positiva previa, siendo 6 veces más frecuente en mujeres con antecedentes, que son más graves si son familiares de primer grado; en caso de aparecer en la adolescencia deben buscarse anomalías asociadas en el aparato genital. Se ha visto que el ejercicio disminuye su incidencia.

Existen una serie de factores, como la radiación, el alcohol y ciertos fármacos (tamoxifeno), que pueden aumentar la endometriosis; aclarar el papel de éstos en la génesis de la endometriosis requiere más investigaciones. Es un tema actual de discusión el efecto de sustancias naturales, ambientales o fabricadas, sobre los órganos endocrinos. Entre estas sustancias se encuentra la DIOXINA, prototipo de los hidrocarburos aromáticos halogenados, que se ha comunicado produce endometriosis en monas Rhesus; sin embargo, los resultados son controvertidos porque sus efectos en la endometriosis parecen ser específicos de especie. Por ello la mayoría de los autores afirman que no se relaciona con hábitos tóxicos.

Clasificación

La clasificación más usada es la de la Sociedad Americana de Fertilidad (American Fertility Society, AFS), revisada en 1985 (rAFS) y que establece cuatro estadios en función del tamaño y localización de las lesiones y la presencia y características de las adherencias:

* Estadio I	Mínimo (1-5 pts)
* Estadio II	Leve (6-15 pts)
* Estadio III	Moderado (16-40 pts)
* Estadio IV	Severo (> 40 pts)

La afección de intestino, vejiga, piel, etcétera, debe marcarse aparte y denominarse *Endometriosis Adicional*. Toda alteración patológica como obstrucción tubárica, útero leiomiomatoso, malformaciones uterinas, etc. debe marcarse aparte y denominarse *Patología Asociada*.

Mecanismos etiopatogénicos

A pesar de ser una de las enfermedades ginecológicas más frecuentes, se desconoce su causa y patogenia exacta. Durante mucho tiempo se ha debatido acerca de la patogenia, pero las teorías pueden dividirse esencialmente en aquellas que sugieren bien la aparición por *metaplasia in situ*, bien la *diseminación del endometrio* o bien un mecanismo *combinado*:

Hoy día, se está dando mayor importancia a los aspectos inmunológicos ya sugeridos por Wed y Schneider en 1980. La hipótesis de que es producto de una inmunidad deficiente que afecta la depuración de detritus menstruales dentro de la cavidad endometrial sigue siendo especulativa por que no hay datos suficientes que nos permitan diferenciar entre mecanismos de causa-efecto o fenómenos inmunitarios observados vinculados con la enfermedad. Sin embargo, la hipótesis de que la inmunidad pudiera participar en el mantenimiento y avance de la enfermedad es menos especulativa pero hasta ahora no se puede sustanciar como algo definitivo. Presenta además, características propias de las enfermedades autoinmunes:

- * asociación familiar,
- * lesiones tisulares,
- * afección multiorgánica.

Anatomía patológica

Macroscópicamente las lesiones más frecuentes de la endometriosis externa son el ovario izquierdo (44%), ovario derecho (21%), ligamentos úterosacos, fosita ovárica, fondo de saco de Douglas, septo rectovaginal, plica vesicouterina y trompas de Falopio (sobre todo, proximalmente). Con menor frecuencia se halla en cérvix (0,1-0,45% de las colposcopias), vagina, vulva (sobre todo en lesiones o cicatrices quirúrgicas previas) y es muy raro en sistema urinario, gastrointestinal, respiratorio, nervioso, etc.

Las lesiones típicas son pardo violáceas superficiales o profundas y los endometriomas (o «quistes de chocolate»), que muestran

tal aspecto por la retención de fragmentos sanguíneos. El tamaño es variable, desde varios milímetros, hasta grandes «quistes achocolatados» de incluso 20-25 cm.

Microscópicamente, presentan una estructura similar a la del endometrio eutópico, con epitelio glandular cilíndrico y estroma denso —que deben de ser demostrados para el diagnóstico de endometriosis—, áreas de fibrosis con proliferación de fibroblastos y hemorragia intersticial con presencia de productos de degradación de la sangre (lípidos, hemosiderina y otros pigmentos).

Clínica

Según la localización de las lesiones, existirá mayor preponderancia de uno u otro síntoma; sin embargo, el 15-30% de estas pacientes son asintomáticas. Es fundamental la valoración clínica de la paciente, a la que nos referiremos más adelante, limitándonos aquí a la sintomatología que puede aparecer. Se divide en tres grandes apartados: síndromes dolorosos, alteraciones menstruales e infertilidad.

Síndromes dolorosos

El síntoma princeps es el DOLOR pelviano rítmico que se agrava con las reglas, y que puede adoptar varios patrones.

- * Dismenorrea (50-90%), que suele ser progresiva y bilateral, irradiándose el dolor a muslos y dorso de espalda; suele aparecer en el 2º y 3º días del ciclo y ser primaria o secundaria. No tiene relación con el estadio de la AFS.
- * Dispareunia (25-40%), que depende de la posición y empeora con la penetración profunda, agravándose en la segunda mitad del ciclo menstrual.
- * Dolor pélvico crónico, debido a producción de prostaglandinas y prostaciclina, fijación de estructuras por adherencias, rotura de endometriomas o afección de estructuras nerviosas.

Alteraciones menstruales

Ocurren en una de cada cuatro pacientes, desde un simple spotting hasta francas alteraciones del ciclo. Su causa radica en la disfunción hormonal subyacente por el hiperestrogenismo.

Infertilidad

Aparece en forma de esterilidad primaria o secundaria (afecta al 30% de las endometriósicas) o de abortos espontáneos (entre el 10% y 50% de las pacientes); es independiente del estadio de la enfermedad. El riesgo de infertilidad es 20 veces superior respecto a la mujer sana, efectuándose este diagnóstico de endometriosis en el 40% de las pacientes sometidas a laparoscopia por infertilidad. La frecuencia de esterilidad es diferente según la localización de la misma: 85% en E. tubáricas, 35% en E. peritoneales y 25% en E. ováricas. Su causa radica en la alteración anatomofuncional que suponen los endometriomas, las adherencias y las cicatrices, la obstrucción tubárica, la alteración inmune y los desórdenes ovulatorios (déficit de cuerpo lúteo, Síndrome LUF).

Otras formas clínicas de presentación

- Abdomen agudo por endometrioma roto (peritonitis química).
- Obstrucción intestinal por adherencias.
- Síntomas por localizaciones extragenitales: hematuria, rectorragia, hemóptisis catamenial, cefalea, disquecia, alteraciones en uréteres, hidronefrosis (muy rara)...
- Degeneración a Carcinoma Endometroide, excepcional.

Diagnóstico

La Endometriosis no se puede diagnosticar de ordinario en el momento de hacer la historia clínica o la exploración física; el principal propósito de la valoración clínica es detectar pacientes con alto riesgo de endometriosis y seleccionar a aquellas que requieren pruebas adicionales, proceso importante porque nos permite valo-

rar ampliamente a las pacientes sintomáticas, y porque se disminuyen al máximo el porcentaje de falsos positivos. Así, el diagnóstico de sospecha es clínico, si bien se complementará con las pruebas de laboratorio y los estudios de imagen. El diagnóstico definitivo lo ofrece la laparoscopia mediante la visualización de las lesiones, confirmandose con el estudio anatomopatológico de las mismas.

Valoración clínica

Antecedentes

- Existencia de factores de riesgo:
 - Edad reproductiva.
 - Baja paridad.
 - Intervalo prolongado desde el último embarazo.
 - Ciclo menstrual corto.
 - Flujo menstrual prolongado y abundante.

Síntomas

- Dismenorrea, en especial la secundaria, cada vez peor, que gradualmente se extiende hacia las fases premenstrual y posmenstrual del ciclo.
- Infecundidad.
- Dolor pélvico fuera de la menstruación.
- Dispareunia profunda.
- Otros síntomas cíclicos.

Exploración Física

- Abdomen con hipersensibilidad difusa o focal.
- Útero retroverso, fijo o con disminución de la movilidad e insensible.
- Anejos aumentados, poco móviles o fijos, dolorosos.
- Nodularidad o hipersensibilidad focal en el fondo de saco posterior, tabique rectovaginal o ligamentos útero-sacros.

Ultrasonografía Transvaginal

- Cuando usamos la ecografía transvaginal, el diagnóstico es mucho más ajustado, pudiéndose realizar con certeza en la

mayor parte de las enfermas que tienen masa; ésta puede detectarse tan solo cuando ya mide 1 cm.

- En general, esta prueba es muy sensible (más del 80%) y bastante específica (casi el 90%), según Bajo y cols.
- Kurjak y Kupesic observaron que el flujo sanguíneo en los endometriomas suele ser periquístico, sobre todo en la región hiliar empleando un sistema de puntuación basado en parámetros clínicos, incremento del CA-125, hallazgos ultrasonográficos y de flujo Doppler-color, permitió una sensibilidad y especificidad sorprendente, superiores al 99%.

Marcadores Tumorales

CA-125

Es una glicoproteína de alto peso molecular situada en la superficie celular de tejidos procedentes del epitelio celómico embrionario (es decir: endometrio, endocérnix, trompas, peritoneo, pleura y pericardio); se expresa en cánceres epiteliales, sobre todo el ovario.

Su relación con la detección de la endometriosis es desalentadora, pues sólo aumenta en casos graves y de mala evolución clínica (estadios II, III y IV). Por ello, debe usarse como parte de un grupo de marcadores diagnósticos de endometriosis: así, la combinación de hallazgos clínicos positivos con un aumento de CA-125 (> 35 U/ml), lograron una sensibilidad y especificidad superiores al 80%.

Otros marcadores tumorales:

1. Proteína placentaria (PP-14).
2. Anticuerpos Antiendometrio (AAE).
3. Ca-72.
4. Ca 15,3.
5. TAG-72.
6. Ca 19,9.

Laparoscopia

Es el método diagnóstico por excelencia, siendo definitiva la observación «de visu» de las lesiones descritas previamente. En algunos casos, incluso se requiere confirmación con el estudio anatómopatológico de las lesiones, apreciándose las características microscópicas previamente estudiadas.

Tratamiento

En términos generales, el tratamiento puede ofrecer máximas dificultades en pacientes asintomáticas y, sin embargo, puede ocurrir todo lo contrario en pacientes sintomáticas. Por ello, debe individualizarse el tratamiento en función de una serie de factores, a saber:

- Edad.
- Extensión de la enfermedad.
- Duración de la infertilidad.
- Deseo reproductivo de la pareja.
- Severidad de los síntomas.

Se persigue fundamentalmente el tratamiento sintomático y no el tratamiento etiológico. El objetivo debe ser obtener resultados funcionales y no la destrucción de todas la lesiones, es decir, conseguir un embarazo o la desaparición de los dolores; lo contrario nos conduciría a tratamientos repetidos cada vez más agresivos y a controles laparoscópicos repetidos.

Lógicamente, es fundamental llegar al diagnóstico correcto de la endometriosis *y no debe tratarse ninguna paciente con signos sugestivos hasta que se confirme o se sospeche con un 95% de seguridad: para el diagnóstico definitivo se precisa la laparoscopia, salvo en caso de endometriomas ováricos cuya sospecha puede afirmarse con alta sensibilidad y especificidad con la ecografía transvaginal.*

Además, una vez diagnosticada hemos de considerar la HISTORIA NATURAL de la enfermedad, saber como suelen comportarse tales lesiones para establecer un plan de acción a largo plazo. Nos interesan dos aspectos fundamentales de la historia natural, la *progresión* y la *recurrencia* de las lesiones:

- * Un 50-60% de las E. leves-moderadas descubiertas pueden empeorar, y el resto curan espontáneamente, sin saberse qué factores lo condicionan (posiblemente sean inmunológicos).
- * Entre un 2-5% de las pacientes tratadas quirúrgicamente presentan una 2ª recurrencia que puede deberse bien a focos «de novo», bien a no destrucción total de las lesiones por ser invisibles o por no ser reconocidas como endometriosis. La media de recurrencia postquirúrgica es del 15%, no debiendo exceder del 20% en manos de cirujanos expertos; es independiente de que se realice laparotomía o laparoscopia. Incluso realizando una segunda cirugía se observan 10% más de recurrencias e incluso cuando ésta es radical, un 3% de las pacientes vuelven a padecerla.
- * En el caso del tratamiento médico, no se puede hablar de recurrencia sino de persistencia de lesiones, lo que ocurre en un 35% de estadios leves y en un 75% de los estadios graves.

Nos referiremos en primer lugar al tratamiento individualizado según el tipo de paciente, refiriéndonos a su deseo o no de gestación futura y a la presencia o no de síntomas.

- * En las mujeres con *endometriosis asintomática y sin deseo reproductivo*, se procederá a la destrucción de las lesiones visibles si se descubre el proceso en una laparoscopia o laparotomía por esterilización tubárica. Si se descubre un *endometrioma ovárico* en una exploración rutinaria, debe repetirse la ecografía por si se tratara de un quiste funcional que desapareciera solo; si no desaparece y la sospecha de endometrioma es franca, se realizará tratamiento quirúrgico si el tamaño supusiera un compromiso mecánico para las vísceras vecinas o un tratamiento médico o incluso expectante en tumoraciones pequeñas. En una situación de abdomen agudo, se intentará tratar el mayor nº de implantes y se realizará tratamiento quirúrgico sobre el ovario.
- * En las mujeres con *endometriosis asintomática y con deseo reproductivo*, se electrocoagularán o vaporizarán las lesiones visibles tras una adecuada clasificación, si se descubriera en una

laparoscopia por esterilidad. Si se sospecha en una ecografía rutinaria, una vez repetida y vista su persistencia, se realizará una laparoscopia con fines diagnósticos y quirúrgicos (exéresis del endometrioma) para realizar luego un tratamiento médico-postquirúrgico para facilitar la cicatrización del ovario y reducir la formación de adherencias. Si no se consigue realizar laparoscopia diagnóstico-terapéutica y no se consigue gestación con ciclos estimulados e inseminación intraútero, se procederá a FIV. En caso de abdomen agudo, se intentará cirugía conservadora sobre el ovario afecto.

- * En las mujeres con *endometriosis sintomática que ha satisfecho su deseo reproductivo*, debe realizarse una laparoscopia diagnóstica y con fines terapéuticos (aunque sea un abdomen agudo), eliminando los focos endometriósicos y los endometriomas ováricos; posteriormente, o si la paciente no acepta la cirugía, se puede instaurar una doble pauta con análogos de la GNRH unidos con un progestágeno (noretisterona, tibolona) durante 6 meses, seguido de administración de estroprogestágenos. Si existieran endometriomas ováricos gigantes, estará indicada la laparotomía con cirugía incluso radical, teniendo en cuenta que puede ser muy dificultosa por las adherencias existentes y que puede requerir incluso disección del tabique rectovaginal, de uréteres o denervación presacra. En cualquier caso, *debe discutirse con la paciente el posible tratamiento dada la existencia de recidivas*.
- * En mujeres con *endometriosis sintomática con deseo reproductivo inminente*, es electiva la realización de una laparoscopia diagnóstico-terapéutica. Posteriormente, y sólo si se trata de endometriosis ováricas que se extirpen sin cerrar el ovario, se administrarán análogos de GNRH durante 3 meses para permitir que se reestructure el ovario (que precisa para ello unas 8 semanas) y cierre por segunda intención. Finalizado el tratamiento se buscará el embarazo empleando sobre todo Inseminación Artificial u otros métodos en función de los hallazgos quirúrgicos (FIV o Donación de ovocitos).
- * En mujeres con *endometriosis sintomática con posible deseo reproductivo futuro* la laparoscopia sigue siendo el método

electivo (aunque sea realizada por abdomen agudo); deben de discutirse ciertos aspectos:

- que la cirugía y el tratamiento médico puede que sólo alivien los síntomas,
- que la cirugía no debe ser mutilante,
- que es posible la recidiva, mayor con tratamiento médico supresor (> 70%) que el tratamiento quirúrgico adecuado (< 20%).

En cualquier caso, no podemos anticipar que no pueda quedar embarazada en el futuro, y no estaría indicado en estas pacientes aconsejar que busquen el embarazo ya ante la posibilidad de que ello cure la enfermedad.

En función de todo, la laparoscopia diagnóstico-terapéutica es electiva, añadiendo posteriormente tratamiento médico complementario hasta que quiera la gestación.

Tratamiento quirúrgico

A lo largo de la historia, desde el primer tratamiento quirúrgico del que se tiene constancia (*Diesterweg, 1883*), ha habido interesantes cambios a destacar tanto en las actitudes como en las técnicas:

- Se ha pasado de una actitud totalmente radical hasta la mitad de este siglo, a aceptar como una alternativa válida el tratamiento conservador quirúrgico.
- Dentro de la cirugía conservadora, se ha evolucionado en las dos últimas décadas desde el empleo de la laparotomía con/sin instrumental microscópico, hasta el uso prácticamente generalizado de laparoscopia.
- Además, el tratamiento es distinto según las localizaciones de la endometriosis.

Son muchas las intervenciones que pueden realizarse ante una endometriosis, algunas de ellas complejas y sólo realizables por cirujanos experimentados. De ellas nos interesarán fundamentalmente aquellas que por su mayor frecuencia pueden producir un

abdomen agudo de origen ginecológico, es decir, los Endometriomas ováricos.

Además de ser el método diagnóstico definitivo, la laparoscopia permite en el mismo acto quirúrgico el tratamiento de un gran número de casos de endometriosis, siempre que sea posible por la presencia del equipo médico e instrumental apropiados, siendo preciso demorarlo a una segunda intervención en caso de que alguno de los anteriores fallara.

Indicaciones y contraindicaciones

La *laparoscopia* está indicada en los siguientes casos:

- Mujeres con problemas de esterilidad desde hace un año.
- Mujeres con problemas de esterilidad desde hace 6 meses y que presentan síntomas y/o son mayores de 35 años.
- Mujeres con dolor pélvico resistente a AINEs y/o ACOs durante al menos 3 meses de tratamiento.
- Mujeres con tumoraciones anexiales supuestamente endometriósicas y que no desaparecen tras 3 meses o producen síntomas antes de ese tiempo.

Los objetivos en estos casos persiguen la extirpación o destrucción de la mayor parte de implantes endometriósicos, el alivio de los síntomas, conservación o restablecimiento de la fecundidad y evitar o retrasar las recurrencias de la enfermedad.

Sin embargo, está *contraindicada* en casos de múltiples intervenciones quirúrgicas y a intervalos breves de tiempo, en pacientes con un riesgo médico o quirúrgico inaceptablemente alto, o en pacientes con alto riesgo de lesión intestinal. Y aún así, debe realizarse en casos concretos a pesar de las múltiples intervenciones quirúrgicas previas, como en casos de adherencias y esterilidad o para la transferencia intratubárica de gametos, en ciertas pacientes.

La *laparotomía* es el recurso adecuado para muchos cirujanos cuando la laparoscopia puede ser muy peligrosa o el médico no tiene la destreza o el instrumental necesarios. Porque incluso la cirugía radical, que realizaríamos ante pacientes mayores de 35 años sin

deseo de descendencia y con estadios severos, puede realizarse por vía laparoscópica complementada con extracción de la pieza vía vaginal (HTVAL o histerectomía total vaginal ayudada por laparoscopia).

Nos referiremos más en concreto a los *endometriomas ováricos* cuya torsión y —sobre todo— rotura puede ser causa de Abdomen Agudo Quirúrgico.

Su tratamiento laparoscópico ha sido controvertido ante la posibilidad de que se pase por alto un cáncer de ovario, y de que la intervención no suponga sino una contaminación pélvica que pudiera disminuir la supervivencia. Debería informarse a la paciente del riesgo de posible potencial maligno (prácticamente nulo antes de los 20 años y 6% entre los 40-49 años).

La extirpación de un endometrioma debe ser una intervención reglada que persiga varios objetivos: eliminar cualquier sospecha de malignidad, extirpar todo el tejido endometriósico visible, preservar la estructura del ovario en lo posible así como la corteza con los folículos funcionantes, y finalmente, minimizar el grado de formación de adherencias postoperatorias; debe tratarse de dejar un ovario sano, en oposición a la fimbria tubárica.

Se debe intentar la resección completa del quiste o *endometriomectomía* ya que la simple punción y drenaje fracasan en la mitad de los casos; rara vez ha de realizarse una ovariectomía o aneختomía, y puede realizarse como alternativa un drenaje con ablación electroquirúrgica o con láser de la pared del quiste. Incluso en endometriomas grandes es mejor el tratamiento aunque se realice una minilaparotomía, que drenar el quiste y poner tratamiento supresor postquirúrgico para en una segunda laparoscopia resecar la pared del quiste: se puede drenar con el ovario en una bolsa y proceder a la resección y extracción de la pared del quiste.

La *ovariectomía* está rara vez indicada: si existen múltiples intervenciones quirúrgicas previas por E. Ovárico; si el dolor no ha respondido al tratamiento previo; si han persistido las adherencias tras cirugías repetidas; si el ovario ha perdido su funcionalidad; y finalmente, si técnicamente no es posible la resección del endometrioma. Aún así, *una vez realizada, hasta un 10% de las pacientes pueden presentar un cuadro de dolor pélvico crónico.*

Cuando lo afectado es la *trompa* pero en profundidad, puede llegarse a requerir desde una cirugía reconstructiva con vistas a fertilidad futura (si se afecta el tercio proximal) hasta una anexectomía en casos de que se afecte el tercio distal, pues se implica rápidamente ese ovario y se adhiere a la trompa afecta.

Tratamiento médico

Se basa en la dependencia hormonal de las lesiones y busca la obtención de un *clima hipoestrogénico* para atrofiar los implantes. Se han descrito receptores para estrógenos, progesterona e incluso andrógenos y en ello se basa el tratamiento médico.

Son múltiples los tratamientos usados, desde los estrógenos y andrógenos, contraindicados hoy día, hasta los análogos de la GNRH, pasando por una larga lista de preparados hormonales usados ampliamente a lo largo de la historia y que se pueden agrupar en los siguientes:

1. Gestágenos (acetato de medroxiprogesterona, 30 mg/d, 6-9 meses; acetato de hidroxiprogesterona «depot», 50 mg/sem)
2. Estroprogestágenos (con gestágeno potente).
 - * Monofásicos (Microgynon).
 - * Trifásicos (Triagynon, Triciclor).
3. Gestrinona (Antiprogestacional, con leve efecto antiestrógeno y andrógeno, a dosis de 2,5-5 mg dos veces/semana).
4. Danazol, el más ampliamente usado (andrógeno antigona-dotropo, usado a dosis media de 400-800 mg/día durante 6 meses). Sus efectos secundarios y el advenimiento de la cirugía laparoscópica han hecho de su futuro algo incierto.

Y son muchos los que están comenzando a usarse pero que aún no está muy extendido su empleo:

- RU-486.
- Gossypol.
- Clomifeno.
- Tamoxifeno.

A continuación nos referiremos brevemente a los análogos de la GNRH.

Análogos de la GNRH

- Son fármacos que antagonizan el efecto de la hormona liberadora de gonadotropinas, provocando una disminución de LH y FSH, después de una estimulación inicial («flare up») que ocurre por ocupación de los receptores. A las 24 horas, ocurre dicha hiperestimulación, y a los 7-10 días la FSH y LH alcanzan niveles por debajo de los basales; esta desensibilización hipofisaria conduce a un hipoes-tronismo con rangos de estradiol por debajo de los de la castración producida por los preparados *depot* (entre 20-40 pg/ml).
 - Existen varios preparados y por diferentes vías de administración, pero cualquiera de ellos es válido, no existiendo ventaja alguna de unos sobre otros:
1. Preparados vía intranasal: se basan en la absorción a través de la mucosa nasal del 2-5% de la dosis administrada.
 - Buserelina: Fue el primer preparado empleado en nuestro país hace ya 10 años, consiguiendo una completa desensibilización hipofisaria con dosis de 900 a 1.200 g/día en varias tomas.
 - *Nafarelina* se emplea a dosis de 400 g/día en dos tomas.
 2. Preparados *depot* que permiten una liberación a bajas dosis del análogo (siendo los más usados):
 - *Triptorelina* y *leuprolida* son suspensiones de micro-partículas de 3,75 mg que se administran cada 4 semanas vía intramuscular. Su liberación inicial es rápida y va decreciendo en las semanas siguientes. Recientemente han aparecido preparados que se pueden administrar cada tres meses en inyección única, de 11,25 mg.
 - *Goserelina* se administra como barras cilíndricas de 3,6 mg, que se implantan subcutáneamente con una aguja de 16G cada mes. Su vida media es de 4 semanas y se liberan de 120 a 160 g/d, aumentando de forma progresiva las dos primeras semanas y disminuyendo en las dos siguientes de igual forma.

- El tratamiento debe realizarse durante 3 a 6 meses, nunca más tiempo por los efectos secundarios causados por el hipoestronismo, sobre todo los que ocurren a nivel óseo; pero además, ya a las 4 semanas del tratamiento hay constancia histológica de la mejoría que producen.
- En cuanto a su eficacia se sabe que es en general algo mayor que con el danazol, pero sus efectos secundarios y coste económico son superiores.
- Sus efectos secundarios, debidos al hipoestronismo que producen, se realizan en 3 niveles: óseo (con pérdida de masa ósea que puede no recuperarse por completo al suspender el tratamiento), metabólico (altera ciertos parámetros bioquímicos pero sin elevar el índice aterogénico) y periféricos (sofocos, alteraciones mucosa urogenital,...).
- Para intentar revertir estos efectos secundarios, se ha intentado usar una terapia adicional basada sobre todo en ciertos preparados hormonales (*gestágenos*, *estro-progestágenos* y *tibolona*), pero se requieren más estudios para demostrar su eficacia, sobre todo en la pérdida ósea. En cuanto a los *gestágenos*, se han empleado *noretisterona sola* a dosis de 5 mg/día durante 4 semanas y luego 10 mg/día durante 20 semanas más; así se logra mantener la pérdida ósea en los niveles basales y desaparecen los síntomas vasomotores. Dosis menores se han empleado (2,5 mg/día) añadiendo *etidronato sódico* (400 mg/día durante 12 días) y *carbonato cálcico* (500 mg/día durante los 42 días siguientes); pero así no se logra ni reducir la pérdida ni los síntomas vasomotores. En cuanto a los *estroprogéstágenos*, podrían controlar los síntomas vasomotores y la densidad ósea, pero debe tenerse precaución por el peligro de revertir la eficacia de los agonistas en la endometriosis: así, se han aplicado con éxito los *estrógenos conjugados* (0,625 mg/d) y *acetato de medroxiprogesterona* (2,5 mg/día) o bien *parches de estradiol* (25 g) unidos a *acetato de medroxiprogesterona* (5 mg/día). Se requieren estudios prospectivos más amplios para saber si realmente son eficaces. La *Tibolona*, esteroide sintético, tiene acción estrogénica, progestogénica y androgénica muy escasa; se está perfilando como el único régimen añadido

a los análogos que ha logrado todos los fines terapéuticos deseados, pero que requiere también estudios más amplios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Speroff L, Glam RH, Kase NG. Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. 3ª Edición, 1986:501-15.
2. Endometriosis. Cuadernos de Medicina Reproductiva. Vol 1, nº 2 1996.
3. Bajo Arenas, JM. Ultrasonografía en Endometriosis y Miomas 1994:1-14.
4. Cabero Roura L, Vanrell JA, Cabero A, Balash J, Calaf J. Ginecología, Endocrinología y Reproducción Humana. Primer Curso Intensivo de Formación Continuada. 1997:119-127.
5. Endometriosis. Clínicas Norteamericanas de Ginecología y Obstetricia. Vol 2/97. Ed. McGraw-Hill.
6. Vanrell JA. Tratamiento Quirúrgico de los endometriomas. Symposium Internacional Endometriosis 99. Barcelona, 13-15 Mayo, 1999.
7. Talbert LM, Karma SM. Endometriosis. Tratado de Obstetricia y Ginecología de Danforth. 6ª Edición, Cap 42:889-97.

Tumoraciones del útero y de los anejos

M. Durán, J. Giles y J. J. Escribano

Estas entidades clínicas se asocian en gran frecuencia con el abdomen agudo. Describiremos por separado cada uno de los procesos ginecológicos, su diagnóstico y las posibilidades de tratamiento.

Mioma uterino

El mioma uterino es una tumoración de carácter benigno constituida por la proliferación de células musculares lisas que asientan

en las paredes del útero. Es la neoplasia benigna más frecuente del aparato genital femenino. Si bien, también se han denominado fibromas o fibromiomas, el nombre correcto desde el punto de vista patológico es el de LEIOMIOMA ya que microscópicamente derivan del tejido muscular liso, con eventual depósito de calcio en su interior en casos de larga evolución.

Según su localización pueden ser:

- *submucosos*: si crecen hacia el interior de la cavidad uterina,
- *intramurales*: si crecen en el espesor de la pared miometrial,
- *subserosos*: si crecen hacia la cavidad abdominopélvica.

Asimismo los tumores subserosos y submucosos pueden ser sesiles o pediculados según tengan una base de implantación estrecha o ancha respectivamente.

Etiológicamente, parece existir una hormonodependencia en relación con estrógenos. Son más frecuentes en pacientes jóvenes y nulíparas, disminuyendo de tamaño o incluso desapareciendo en la postmenopausia. La administración de anticoncepción hormonal oral durante 10 años disminuye la aparición de miomas uterinos en un 30%.

Clínicamente, los leiomiomas uterinos se manifiestan en relación con su tamaño, localización y tipo. Muchas pacientes portadoras de miomas no presentan síntomas, fundamentalmente si el tamaño de este es inferior a 5 cm, siendo un hallazgo en la revisión ginecológica. Así, se ha observado que el 20% de las mujeres mayores de 30 años sometidas a autopsia presentan miomas asintomáticos.

Los miomas más sintomáticos son los submucosos, manifestándose fundamentalmente por hipermenorrea, e incluso menorragia y metrorragia debido a un aumento de la superficie sangrante, a interferencia con los mecanismos hemostáticos uterinos por anómala contracción miometrial y a una eventual hiperplasia endometrial debido a hiperestronismo; por ello es frecuente que cursen con anemia-dismenorrea.

Los miomas submucosos pediculados pueden pasar a vagina a través del cérvix («parto del mioma»), lo que incrementaría los episodios de metrorragias por erosión de su superficie y dolor abdo-

minal que traduciría las contracciones que intentarían la expulsión del mioma. Eventualmente, el cuello uterino puede comprimir el pedículo del mioma comprometiendo la vascularización del mismo.

Los miomas intramurales se manifiestan clínicamente en relación con su tamaño y localización. Si el mioma es grande y no recibe suficiente aporte sanguíneo puede ocurrir una degeneración roja del mioma. Clínicamente cursaría con un cuadro compatible con abdomen agudo: dolor abdominal intenso, vómitos, fiebre y leucocitosis. Asimismo, en casos de miomas intramurales en cara uterina posterior o localizados en fondo uterino en úteros en retroflexión, si crecieran, pueden producir incarceration uterina en el fondo de saco de Douglas provocando retención urinaria; de cualquier forma, la tendencia natural de crecimiento de los miomas uterinos es hacia la cavidad abdominopélvica.

Los miomas subserosos se manifiestan en relación con su tamaño, ocasionando obstrucción mecánica con desviación de los uréteres; con eventual edema o varicosidades a nivel de ambas extremidades inferiores en casos de miomas de gran tamaño. Si son pediculados, estos se pueden torsionar provocando un compromiso en la irrigación de los mismos y un cuadro de abdomen agudo. Esta complicación es más frecuente en los miomas no muy grandes (que permiten movilidad del mioma) y tras haber realizado ejercicio brusco.

Igualmente el mioma uterino puede coexistir con esterilidad debido a alteraciones funcionales ováricas, alteraciones endometriales reflejo de hiperestronismo que dificultan anidación u obstrucción tubárica mecánica según la localización del mioma.

Como ya hemos dicho el mioma puede sufrir degeneraciones: hialina, quística, roja, grasa o en el peor de los casos sarcomatosa. Esta última degeneración ocurre generalmente tras la menopausia y se manifiesta por metrorragia postmenopáusica acompañada de molestias abdominopélvicas debido al crecimiento rápido del mioma sin constituir un cuadro de abdomen agudo. Esta degeneración del mioma precisa diagnóstico diferencial con los miomas celulares que presentan una celularidad intensa sin anaplasia y con índice mitótico bajo a diferencia de los miomas uterinos.

Se han descrito casos aislados de nódulos miomatosos peritoneales o incluso leiomiomas metastatizantes benignos a nivel pulmonar. De cualquier manera, de aceptarse éstas dos últimas entidades, la anatomía patológica lo diferenciaría claramente de la degeneración sarcomatosa. Así pues, el mioma uterino es frecuentemente asintomático; siendo sus manifestaciones más frecuentes:

- menorragia o metrorragia con eventual anemia (fundamentalmente los miomas submucosos),
- dolor abdominal que puede llegar a abdomen agudo (sobre todo si se produce degeneración roja, incarceration del mioma o torsión del pedículo de mioma submucoso) y
- esterilidad.

El Diagnóstico, se basa en: anamnesis, exploración física, especuloscopia (para descartar miomas paridos) y tacto bimanual (para comprobar el tamaño, morfología y consistencia uterina). Además realizaremos analítica con fórmula y recuento, eventual estudio radiológico simple de abdomen si existiesen calcificaciones, estudio histeroscópico con biopsia endometrial si se sospecha ecográficamente mioma submucoso manifestado clínicamente, así como, histerosalpingografía para descartar obstrucción tubárica.

Las posibilidades de tratamiento son:

- Si el tamaño uterino es inferior a las 12 semanas de embarazo y el leiomioma es asintomático, no se trata a la paciente, controlando a la paciente mediante revisiones periódicas para descartar crecimiento del mismo. Si aumentase de tamaño se valorará el tratamiento quirúrgico.
- Si existe un mioma parido en vagina se considerara la extirpación del mismo por torsión. Posteriormente se aconseja legrado o histeroscopia para descartar pólipos o miomas residuales. Si no fuese posible la exéresis por este procedimiento se realizará tratamiento quirúrgico.
- En cuanto a los miomas submucosos detectados histeroscópicamente se han aplicado varias clasificaciones para su tratamiento quirúrgico, siendo la más empleada la de

Labastida:

- Tipo I: Miomas pediculados.
- Tipo II: Miomas sesiles.
- Tipo III: Miomas con menos de un tercio de su volumen intramural.
- Tipo IV: Miomas con 50% de su volumen intramural.
- Tipo V: Miomas con 2/3 de su volumen intramural.

Serían resecables histeroscópicamente los tipos I a IV de Labastida.

La degeneración roja de un mioma uterino suele precisar tratamiento quirúrgico fuera del embarazo. En la mayor parte de los casos se precisará realizar miomectomía o hysterectomía total abdominal con o sin anexectomía. La miomectomía se aplicará en pacientes que deseen conservar la fertilidad, que presenten un mioma dominante único y que el útero no presente un tamaño mayor a las 20 semanas de gestación. Puede presentar hemorragia severa intraoperatoria y fiebre postquirúrgica, por lo que se aconseja administrar antibióticos previos a la intervención. En pacientes menores de 35 años y sin otros factores de esterilidad, quedarán gestantes el 50% a los 2 años de la miomectomía; este valor desciende al 5-10% si la paciente supera los 35 años.

El problema de esta técnica es que presenta una tasa de recurrencia del 10% por crecimiento de pequeños miomas acompañantes no extirpados. Se ha descrito la utilidad de la vaporización con láser de estos pequeños miomas. En el resto de los casos se practicará hysterectomía total con o sin anexectomía según la edad de la paciente.

Se ha descrito la utilidad de administrar análogos de GnRh durante 3 a 6 meses previos a la intervención ya que presenta las siguientes ventajas al provocar amenorrea:

- Permite la recuperación de la paciente en caso de anemia y llegar a la intervención en mejores condiciones.
- Al disminuir el tamaño del mioma, la intervención es más sencilla con menor pérdida sanguínea.
- Posibilita realizar el acto quirúrgico por vía vaginal con ayuda laparoscópica.

No se ha de retrasar el acto quirúrgico más de 3 meses tras fi-

nalizar el tratamiento con análogos pues volverán a crecer los miomas. Tampoco deben considerarse como tratamiento definitivo, pese a que disminuye el tamaño del mioma, ya que como se ha dicho su efecto es transitorio. Finalmente, hay que recordar los efectos de carácter antiestrogénico y antigestágeno de los análogos de la GnRh (sofocos, sequedad vaginal, acné, pérdida de la libido, etcétera) que a veces precisan de tratamiento adicional. No se han de administrar más de 6 meses debido a un efecto nocivo sobre hueso (osteoporosis), pudiéndose asociar fármacos de carácter estrogénico débil si precisara administrarse más de dicho plazo.

Tumورaciones anexiales

En relación con las tumoraciones anexiales hemos de diferenciar los quistes funcionales ováricos de las neoplasias verdaderas. Los primeros son las masas anexiales más frecuentes en la edad fértil y no son en realidad auténticos tumores; son formaciones quísticas originadas por una estimulación excesiva del folículo o por anomalías en su regresión o involución. No todos tienen actividad hormonal y su principal significación radica en diferenciarlos de otras lesiones ováricas o tubáricas de mayor gravedad. Raramente tienen más de 6 cm de diámetro y son unilaterales y móviles. Suelen cursar con alteraciones menstruales sin dolor y generalmente no precisan tratamiento quirúrgico salvo que se accidenten produciéndose hemorragia, dolor o rotura.

Habitualmente, ceden en unos meses con tratamiento anovulatorio. Si el tamaño del quiste no disminuye a pesar del tratamiento, habría que valorar la posibilidad de resección por vía laparoscópica. Como variante de estos quistes funcionales podemos considerar los quistes teca-luteínicos por hiperestimulación por gonadotropinas en caso de enfermedad trofoblástica o en tratamientos de inducción de ovulación, que suelen ceder tras desaparecer el factor desencadenante.

En relación con las neoplasias verdaderas ováricas recordemos brevemente la *clasificación* de las mismas:

a) *Tumores epiteliales (70%):*

1) Serosos:

Suponen el 25% de los tumores ováricos benignos.

Aparecen en la edad reproductiva.

Suelen ser unilaterales y uniloculares.

La aparición de papilas y tabiques intraquísticos sugiere malignidad.

2) Mucinosos (15%):

Gran potencial de crecimiento.

Malignos 50%.

Unilaterales (10% bilaterales), multiloculares.

Las papilas intraquísticas sugieren malignidad.

3) Endometrioides.

4) Tumor de células claras:

Con frecuencia malignos.

5) Tumor de Brenner:

Infrecuente. Generalmente benigno.

b) *Neoplasias de células germinales (20%):*

1) Teratoma:

Puede ser maduro (quiste dermoide) o inmaduro.

Es muy frecuente.

Presenta tejido de las tres hojas germinativas.

15% de bilateralidad.

Bajo potencial de malignidad.

2) Disgerminoma.

3) Tumores del seno endodérmico.

4) Teratoblastoma.

c) *Tumores derivados del mesénquima-cordones sexuales (5%):*

1) Tumores derivados de estroma granuloso:

- Tumores derivados del mesénquima no activo.

El fibroma ovárico es relativamente frecuente y supone el 20% de tumores ováricos sólidos.

Presentan un tamaño variable y son bilaterales en el 10% de los casos. El 75% tiene un cierto grado de ascitis y el 3% se asocia con hidrotórax, constituyendo el síndrome de Meigs. La edad media de aparición es de 45 años.

- Mixoma.

- Hemangioma.

d) *Tumores derivados del mesénquima derivado sexualmente (5%):*

Alto poder de malignidad.

Tumores con capacidad de producir hormonas sexuales:

- Tumores de la teca y granulosa, producen estrógenos.
- Androblastoma, productor de andrógenos.
- Gonadoblastoma, productor de estrógenos y andrógenos.

e) *Tumores secundarios (metastásicos).*

En ausencia de accidente, estas tumoraciones suelen cursar de forma silente con pesadez abdominal inespecífica y ocasionalmente estreñimiento y poliuria. A veces hay ligero dolor por distensión de la cápsula ovaria y puede haber alteraciones menstruales en caso de quistes funcionales. Eventualmente existe clínica, reflejo de alteraciones hormonales (tiroideas, estrogénicas, androgénicas, etc.). Incluso en caso de tumores malignos, los síntomas son inespecíficos presentándose tan solo distensión abdominal, por lo que la paciente suele acudir tardíamente en busca de tratamiento médico.

El Diagnóstico se basa en la anamnesis, exploración física y ecografía ginecológica. Eventualmente se puede aplicar: radiografía simple de abdomen si se sospecha teratoma, urografía iv si es de gran tamaño, radiografía de tórax, enema opaco, cistoscopia y marcador tumoral Ca-125 si se sospecha malignidad (inespecífico). La tomografía axial computerizada y la resonancia magnética colaboran en el estudio de extensión.

El Diagnóstico diferencial se realizará principalmente con la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), el embarazo ectópico, los miomas pediculados y las anomalías uterinas congénitas.

Recordemos que los signos que sugieren malignidad son:

- Masa en región ovárica y ascitis.
- Relativa inmovilidad de los órganos pélvicos debida a la fijación y adherencias.
- Irregularidad de la superficie del tumor.
- Heteroconsistencia del tumor.
- Tabiques y papilas intraquísticos.
- Tumor en el fondo de saco de Douglas, especialmente si es irregular y fijo.

- Aumento del volumen tumoral durante el período de vigiliencia.
- Bilateralidad.
- Postmenopausia.

En ausencia de malignidad y en pacientes premenopáusicas se ha de realizar un tratamiento quirúrgico tan conservador como sea posible, por vía laparoscópica si el cirujano tiene la suficiente experiencia. Si durante la intervención existen dudas sobre la posible malignidad de la tumoración se realizará un estudio anatomopatológico intraoperatorio de la tumoración y se actuará en consecuencia.

En pacientes postmenopáusicas se realizará histerectomía más doble anexectomía aun en ausencia de sospecha de malignidad. Finalmente, nos referiremos a los casos en los que se accidenta el quiste de ovario (torsión o rotura), incrementando la clínica y pudiéndose provocar un cuadro de abdomen agudo.

La *torsión de un quiste de ovario* se manifiesta por dolor abdominal intenso y constante acompañado de vómitos. La exploración clínica generalmente no aporta datos específicos de la presencia del quiste, basándose el diagnóstico previo a la intervención quirúrgica fundamentalmente en los hallazgos del estudio ecográfico.

Hay que prestar especial atención a los antecedentes: diagnóstico previo de tumoración anexial, tamaño de la misma (los quistes de gran tamaño presentan un compromiso de espacio dificultándose la torsión) y actividad de la paciente (se describe mayor frecuencia de torsión del quiste en casos de mayor actividad). Asimismo, si se tratara de un quiste dermoide con material cálcico en su interior el estudio radiológico simple podría aportar datos orientativos.

La torsión quística dificulta el retorno venoso provocando un éxtasis sanguíneo intraquístico, por lo que dejado a su libre evolución podría provocar rotura del quiste con hemoperitoneo y peritonitis procedente de la necrosis del mismo. Si se trata quirúrgicamente mediante extirpación antes de que aparezcan complicaciones, el pronóstico es excelente. Si ocurre la torsión del cuerpo lúteo durante las 10 primeras semanas de gestación se han descrito mayor tasa de abortos.

En cuanto a la *rotura de los quistes ováricos*, clínicamente se manifiesta por dolor abdominal más o menos intenso acompañado de síntomas hipovolémicos. En muchas ocasiones no se necesita intervenir quirúrgicamente si el dolor abdominal es leve o moderado y la monitorización de los valores hematológicos no reflejan disminución de la serie roja, fundamentalmente cuando se trata de un folículo hemorrágico ovulatorio o rotura accidental de un folículo durante la exploración ginecológica. En este sentido, se precisa hacer hincapié en el momento del ciclo en que se encuentra la paciente y en el estudio ecográfico para valorar la cantidad de líquido libre intra-abdominal. De cualquier manera, se precisa ingreso de la paciente, sueroterapia y mantener en observación a la paciente para una posible intervención. En caso de descompensación hemodinámica de la paciente se realizará laparoscopia y eventual laparotomía resolutive de la situación. Si el quiste anexial roto es de pequeño tamaño, generalmente no se precisa anexectomía, sólo resección en cuña del anejo.

Tanto en casos de torsión como de rotura de quiste ovárico se precisa el estudio anatomopatológico de la tumoración, pues ambas situaciones clínicas pueden ocurrir con quistes de naturaleza benigna o maligna.

Si existe sospecha clínica de malignidad en el quiste extirpado o se trata de una paciente post-menopáusicas y si su estado clínico lo permite, se completará la anexectomía con histerectomía y anexectomía contralateral. Esta intervención será más complicada en casos de rotura de quistes de «chocolate» procedente de una endometriosis, debido al extenso magma adherencial que posiblemente exista, poniendo en riesgo las estructuras vecinas (sobre todo, recto). Sin embargo, en pacientes jóvenes sin sospecha clínica de malignidad se ha de adoptar una actitud quirúrgica tan conservadora como sea posible, resecando la menor cantidad de tejido ovárico posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bailey's, H. Emergency Surgery. Ed. HAF. Dudley. 1986;42:445-60.
2. Balasch Cortina J. Casos clínicos. Ed. Salvat; 1990: 191-201.

3. Botella Llusia J, Clavero Núñez J. Tratado de Ginecología. Tomo II. 11ª edición. Editorial Científico-Médica. 1978:399-419.
4. Carrera Macía JM et al. Protocolos de Obstetricia. 2ª edición; 1988: 104-9.
5. Casanova Rituerto D, Ezquerro Lomas Mª J, Torrijos Rodríguez I. En: Manual de Urgencias para Enfermería 1990;21:257-61.
6. Rivlin EM, Martin RW. Manual of clinical problems in Obstetrics and gynecology, 4 th edition, 1994:9-14.
7. Schwartz Shires, Spencer Storer. En: Principles of Surgery; 4th edition, 1984:1742-3.
8. Taylor RB. Medicina de Familia. Principios y práctica. 2ª edición 1991:687-9.

Dismenorrea

J. Pérez Pedregosa, M. Higuera y J. J. Escribano

La dismenorrea se define como el conjunto de dolores con una localización pelviana característica que acontecen durante la menstruación. Probablemente la gran mayoría de las mujeres experimentan algún tipo de dolor de mayor o menor intensidad con cada ciclo menstrual y que no precisa analgesia, al menos de forma regular y pautaada, o valoración médica.

Pero la dismenorrea propiamente dicha (del griego *dys* por molestia o anomalías, *mèn* por mes, *rhein* por flujo) entendida como el cuadro algíco de gran intensidad que no cede o lo hace parcialmente tras analgesia y que es causa de absentismo escolar o laboral, es un cuadro menos común que requiere una valoración apropiada. Este estudio nos llevará en un porcentaje importante de casos a un diagnóstico de alguno de los principales cuadros ginecológicos causantes de dolor (endometriosis, adenomiosis...) sin olvidar que en muchas de estas mujeres, principalmente las de menor edad, el diagnóstico al que llegaremos será el de dismenorrea esen-

cial, término que siempre refleja nuestra incapacidad y la de la medicina en general para encontrar la etiología del cuadro.

Epidemiología

Como en todos los cuadros álgicos, la incidencia real de la dismenorrea es muy difícil de establecer, puesto que es bien conocida la influencia de factores socioculturales e individuales en la percepción del dolor. Lo que realmente parece claro es que la prevalencia de la dismenorrea está subestimada y es común la observación entre los ginecólogos de que muchas mujeres mencionan durante la anamnesis realizada por otros motivos (contracepción, embarazo...) la existencia de dismenorrea de años de evolución que no constituyó en ningún momento motivo de consulta.

Según la literatura la frecuencia alcanza entre el 30 y el 50% de las mujeres. El dolor va a ser invalidante y causa de absentismo reiterado en el 10-15% de las adolescentes, del 5 al 10% de las mujeres jóvenes y del 2 al 5% de madres jóvenes después del parto. Es por tanto un fenómeno social con una repercusión socioeconómica importante. En Estados Unidos se han calculado 600 millones de horas perdidas al año por esta razón.

Fisiopatología

Nos referiremos fundamentalmente a la dismenorrea primaria o esencial puesto que en las dismenorreas secundarias el dolor es producido por el cuadro orgánico concreto responsable en cada caso (endometriosis, adenomiosis, adherencias, malformaciones, DIU...).

Sin entrar en grandes disquisiciones que aún hoy están en discusión hemos de mencionar varios aspectos, que sí parecen haber sido demostrados en múltiples estudios.

Para que exista dismenorrea ha de existir ovulación puesto que este cuadro no aparece antes de la menarquia, después de la menopausia ni durante la gestación. Esta afirmación que parece evidente es importante para incriminar a ciertas hormonas y sustancias liberadas por la influencia de estas en la producción del dolor.

En realidad los mecanismos del dolor en la dismenorrea son complejos pero parece claro que la hipercontractilidad miometrial, la hipoxia hística y la sensibilización de las terminaciones nerviosas a los estímulos nociceptivos tienen una importancia demostrada.

Las prostaglandinas (PGE2 y PGF2 alfa), cuyo aumento de concentración local en mujeres dismenorréicas se ha puesto de manifiesto en múltiples estudios, serían las principales responsables de la aparición de contracciones uterinas cuya intensidad sería de 2 o incluso 3 veces la observada durante el parto (100-300 mmHg) y con elevada frecuencia. Esta hipercontractibilidad miometrial provocaría una hipoxia secundaria responsable también del dolor. Estos paroxismos espasmódicos son en muchas ocasiones referidos por la paciente que ha parido como «contracciones de parto». Otras sustancias como la arginina-vasopresina, el calcio, el magnesio, así como el aspecto psicológico, personalidad típica, aspectos familiares (RR = 2 en hijas de madres que padecen dismenorrea) tan difíciles de evaluar, al igual que factores endocrinos, han sido relacionados con la fisiopatología de la dismenorrea.

Diagnóstico

Es fundamental realizar una correcta anamnesis que es probablemente el factor más importante para el diagnóstico preciso. En ocasiones, principalmente cuando tras la entrevista sospechemos una etiología (dismenorrea secundaria), el examen ginecológico y la realización de determinadas pruebas complementarias conseguirán establecer la causa de forma precisa así como el tratamiento más adecuado para cada caso.

Es típica la ciclicidad y coincidencia del cuadro con la menstruación, la localización hipogástrica, difusa, irradiada hacia la región lumbar bilateral. Interrogaremos a la paciente acerca de cuestiones como la edad, menarquia, comienzo de la sintomatología respecto a ésta y en relación al sangrado, presencia de algias pélvicas intermenstruales, dispareunia, toma de analgésicos y evolución del cuadro posteriormente, método anticonceptivo utilizado, em-

barazos y abortos previos. Es importante consignar en la historia las consecuencias, que en forma de absentismo escolar o laboral, tiene el cuadro para la mujer, dato de gran importancia y que nos orientará de forma muy fiable acerca de la intensidad del trastorno.

La dismenorrea esencial o primaria es típica de mujeres jóvenes iniciándose con las primeras reglas y comenzando frecuentemente con el primer día de sangrado menstrual. Es habitual el hecho de que estas mujeres refieran inicialmente ciclos indoloros tras la menarquia lo que se explica por el carácter anovulatorio típico de estas primeras menstruaciones. No presentan estas pacientes algias pélvicas intermenstruales, al menos de forma regular, y el cuadro cede parcialmente tras la administración de analgésicos simples autoadministrados.

Dismenorrea secundaria

Suele aparecer en pacientes que previamente presentaban eumenorrea y con edades superiores a las pacientes con dismenorrea primaria. En estos casos la exploración puede poner de manifiesto una endometriosis del tracto genital o la palpación de unos ovarios aumentados de tamaño, útero fijo en retroversión y dolor a la palpación y tensión de los ligamentos útero-sacros. La endometriosis es la causa más frecuente de dismenorrea secundaria y suele cursar además con dispareunia profunda y algias pélvicas intermenstruales, apareciendo en ocasiones en un contexto de infertilidad. Otras causas relativamente frecuentes son la adenomiosis o endometriosis interna y la presencia de DIU desplazado en muchas ocasiones, lo que provoca la aparición de contracciones uterinas en un intento de expulsión. La presencia de malformaciones uterinas y del tracto genital en general es causa de dismenorrea secundaria en pacientes muy jóvenes en algunas ocasiones, incluso a veces sin la presencia de sangrado menstrual al exterior debido a la existencia de alguna obstrucción a la salida de este. También es posible la aparición de dismenorrea tras cirugía pélvica (adherencias, estenosis cervical tras conización...) infecciones (EIP), o por la presencia de leiomiomas o pólipos endometriales.

Pruebas complementarias

Deberán ser indicadas ante la sospecha de patología orgánica responsable o ante el fracaso del tratamiento médico inicialmente prescrito. Las más relevantes son:

Ecografía pélvica. De gran utilidad si pensamos en patología uterina u ovárica como responsable del cuadro (endometriomas ováricos, miomas, DIU, etc.).

Laparoscopia. Diagnóstica y terapéutica en endometriosis, adherencias, etc.

Tratamiento

De nuevo nos referiremos básicamente al tratamiento de las formas primarias o esenciales siendo por tanto un tratamiento sintomático basado en el conocimiento que hoy se tiene de la fisiopatología del trastorno. Las dos principales terapéuticas son los antgonadotropos (anovulatorios) y las antiprostaglandinas (AINES).

Numerosos estudios reflejan el valor de otros medicamentos tales como los betamiméticos, los inhibidores cálcicos o el magnesio, pero con resultados inconstantes o efectos secundarios que limitan el uso de estas terapéuticas. La elección inicial depende de la intensidad del dolor así como el deseo o no de contracepción por parte de la paciente. Es fundamental la existencia de una relación médico paciente en la que tengamos el tiempo suficiente para explicar de forma comprensible el por qué del trastorno. Es difícil que una paciente con dolores, en ocasiones invalidantes, entienda que su problema no es debido a ninguna causa orgánica concreta, por lo que deberemos explicar la situación, las diferentes opciones terapéuticas y las razones de su utilización sin crear falsas expectativas en cuanto a los resultados esperados puesto que el dolor, si bien cederá de manera notable en una gran mayoría de mujeres, no llegará a desaparecer por completo.

Por lo tanto y por un período de prueba inicial de tres a cuatro meses se elegirá entre una antiprostaglandina y un estroprogestágeno con una dosis mínima de 15-20 microgramos de etinilestra-

diol cuando existe el deseo de contracepción. Si el dolor se mantiene con unas características similares tras este período de prueba pensaremos en una etiología orgánica como responsable del cuadro.

Antiprostaglandinas

Se debe recurrir a productos bien tolerados, muy eficaces y con vida media breve ya que la sintomatología dolorosa sobrepasa rara vez las 48 horas y hay que disminuir al mínimo el riesgo de efectos secundarios. Fármacos como el ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ácido mefenámico y piroxicam, presentan en numerosos estudios eficacias entre el 80 y el 100% con una incidencia del 10% de efectos secundarios, presentando siempre una eficacia superior al placebo y al paracetamol.

Antigonadotropos

Su mecanismo de acción es el bloqueo de la ovulación, disminuyendo la liberación de prostaglandinas por el endometrio secretor y reduciendo el flujo menstrual. Los progestágenos tienen además un efecto miorrelajante y de disminución de sensibilidad a nivel de los receptores de prostaglandinas.

Son activos en el 80-90% de los casos y más eficaces en los pacientes con mayor gravedad. Siendo más efectivos los estroprogestativos normodosificados que aquellos con 20 microgramos de etinilestradiol (microdosificados) se debe intentar la utilización de estos últimos en primer lugar, basándonos en el criterio farmacológico de la mínima dosis eficaz.

Los progestágenos de síntesis (medroxiprogesterona, noretisterona) administrados desde el día 6 hasta el día 25 del ciclo (o del 15 al 25), pueden ser una alternativa eficaz en pacientes con alguna contraindicación al etinilestradiol o que presentan síndrome premenstrual.

Los casos de dismenorrea secundaria tienen un tratamiento etiológico específico que conseguirá la resolución definitiva del

cuadro en una gran mayoría de las pacientes. No obstante, en un pequeño porcentaje de casos no conseguiremos la curación llevando a la paciente a una peregrinación por diferentes especialistas. Esta situación puede y debe ser reducida observando unos criterios de diagnóstico y tratamiento como los aquí comentados y explicando a nuestra paciente las causas de un trastorno que, pese a su gran frecuencia, no han sido en la actualidad, completamente descifradas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akerlund M. Pathofisiology of dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;87:27-32.
2. Andersch B, Milson I. An epidemiologic study of young woman with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:655-60.
3. Dawood MY. Dysmenorrhea. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:168-78.
4. Pickles VR. Prostaglandins and dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;87:7-12.
5. Gosset C. Les dysménorrhées. *Concours Med* 1980;102(supl 11):3-30.
6. Ylikorkal O, Dawood MY. New concepts in dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:833-47.
7. Widholm O. Dysmenorrhea during adolescence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;87(supl):61-6.
8. Smith RP, Powell JR. The objective evaluation of dysmenorrhea therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:314-9.
9. Fignon A, Perrotin F, Pagneus JM, Muteganya D, Descamps P, Lansac J. Conduite à tenir devant une dysménorrhée. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris-France). *Gynécologie* 1996:161-A-15.

7

Hemorragia uterina anómala

Hemorragia disfuncional

B. Juliá, M. A. Chávez y J. J. Escribano

DEFINICIÓN

La hemorragia uterina disfuncional (HUD) es un cuadro hemorrágico anormal que no puede atribuirse a enfermedades orgánicas de la pelvis ni al embarazo.

Para algunos el concepto excluye también patología sistémica como son las discrasias sanguíneas o las endocrinopatías no ginecológicas.

Conceptos básicos

Es importante precisar a qué nos referimos como normal. Consideramos normal un ciclo entre 21-35 días (desde el primer día del ciclo al primer día del ciclo siguiente), con una pérdida de sangre inferior a 80 ml y con una duración de 2-8 días. Si la pérdida es superior hablaremos de menorragia, aunque en la práctica es difícil cuantificar la cantidad de sangre menstrual que pierde una mujer. El único método científico disponible es el de la hematina alcalina, utilizada en estudios clínicos pero poco práctico. Si los ciclos están acortados estamos ante una polimenorrea. Si el intervalo entre dos menstruaciones es más largo de lo normal usamos el término de opsomenorrea. Puede haber menorragias intermenstruales (spotting periovulatorio).

Cuando se producen hemorragias uterinas en ausencia de ciclo menstrual recibe el nombre de metrorragia y, si es muy abundante, menometrorragia.

Epidemiología

Es una patología frecuente en la consulta ginecológica y del médico de familia, llegando a afectar al 10-15% de las mujeres.

Suele aparecer sobre todo en dos épocas de la vida:

- Adolescencia.
- Perimenopausia.

Fisiopatología

El 90% de las HUD son anovulatorias y su mecanismo de producción el siguiente: la liberación de gonadotropinas es suficiente para iniciar la esteroidogénesis ovárica, pero no para estimular una maduración folicular y ovulación normales. Bajo la influencia constante de los estrógenos, el endometrio continúa proliferando. Se cree que en ausencia de progesterona, que limita el crecimiento endometrial y sin hemorragia por supresión normal, el endometrio finalmente se vuelve excesivamente vascular e hiperplásico, sin suficiente soporte estromático y se produce la hemorragia, que puede estar precedida por intervalos irregulares de amenorrea e incluso de ciclos regulares. Se trata por tanto de una hemorragia por supresión o disrupción de estrógenos. Puede no ser un proceso generalizado en todo el endometrio y afectar a porciones aisladas del endometrio.

El 10% restante de casos de HUD son ovulatorios y se dan principalmente en mujeres de 20 a 40 años. Algunas se manifiestan como hemorragias en la parte media del ciclo debido a una reducción de los estrógenos en el momento de la ovulación, mientras que otras, como la polimenorrea, están causadas por una fase proliferativa o secretora corta o por una persistencia del cuerpo lúteo.

La deficiencia en la fase folicular originará hemorragia postmenstrual y si el problema es una fase lútea inadecuada la hemorragia será premenstrual. La persistencia del cuerpo lúteo originará casi siempre menorragia.

Existen también estudios que indican que la actividad fibrinolítica en el útero aumenta considerablemente en las pacientes con HUD. Existiría un predominio de las prostaglandinas vasodilatado-

res (PGE2) sobre las vasoconstrictoras (PGF2), lo que produciría vasodilatación, reducción en la agregación plaquetaria y aumento de la pérdida menstrual. Este hecho es el fundamento de la utilidad de los inhibidores de las prostaglandias como terapéutica de la HUD, siendo de especial valor las que bloquean los receptores para PGE2, como el ácido mefenámico, el ibuprofeno y el naproxeno.

Diagnóstico de HUD

Es fundamental para poder diagnosticar la HUD haber descartado *lesiones orgánicas de las vías reproductivas* como:

- Neoplasias intrauterinas benignas (pólipos endometriales, miomas).
- Neoplasias malignas (cáncer de endometrio).
- Endometriosis o adenomiosis.
- Hemorragias del primer trimestre del embarazo (amenaza de aborto, embarazo ectópico, enfermedad trofoblástica) o del puerperio (subinvolución uterina, pólipos placentarios, retención de placenta).

Para descartar todas estas patologías nos serán de especial utilidad la ecografía transvaginal y la histeroscopia diagnóstica (para diagnóstico de pólipos, miomas o neoplasias).

En segundo lugar se deben descartar, especialmente cuando el cuadro se produce en la adolescencia, *las discrasias sanguíneas* (púrpura trombocitopénica y enfermedad de Von Willebrand).

Se deben investigar *posibles causas yatrogénicas* (administración excesiva de estrógenos, gestágenos, corticoides, fenotiazidas o anticoagulantes).

También se *considerarán las enfermedades que puedan originar anovulación crónica* como el síndrome de ovario poliquístico, la hiperplasia suprarrenal congénita o adquirida, la hiperprolactinemia, el hipo y el hipertiroidismo. Para ello cuando se sospechen se realizarán las determinación hormonales oportunas.

La conducta diagnóstica debe adaptarse a las características de cada paciente y al tipo de HUD, siendo un factor determinante en

la agresividad del estudio la edad de la paciente, puesto que la probabilidad de una neoplasia y por tanto la necesidad de descartarla es muy baja por debajo de los 35 años.

Como protocolo diagnóstico y con fines prácticos, adoptaremos aquel que aborda el estudio de la paciente según su edad, limitando el uso sistemático de la histeroscopia cuando la ecografía transvaginal no detecta hallazgos significativos en las pacientes de más de 35 años.

Los pasos diagnósticos a seguir podrían esquematizarse así:

1. Anamnesis y exploración.
2. Descartar gestación.
3. Ecografía transvaginal.
4. Si la paciente es mayor de 35 años, histeroscopia diagnóstica y biopsia de endometrio.
5. Los estudios hormonales se realizarán ante la sospecha de etiologías concretas o el fracaso del tratamiento médico.
6. El estudio de coagulación se realizará si se sospecha yatrogenia, si hay clínica sugerente de patología y en caso de menorragia en la menarquia.

Tratamiento

El tratamiento de las pacientes con hemorragia uterina disfuncional persigue varios objetivos:

1. Controlar el sangrado.
2. Prevenir las recidivas.
3. Corregir la anemia.

La edad de la paciente, la severidad del sangrado, los deseos de fertilidad y la presencia de patología pélvica asociada son factores que influyen en el tratamiento a elegir.

Intentaremos buscar la mayor eficacia con la menor agresividad, por lo que generalmente comenzaremos con terapia médica para continuar con abordajes quirúrgicos.

1. Tratamientos médicos

A) Inhibidores de las prostaglandinas. (Ácido mefenámico, naproxeno e ibuprofeno)

Son capaces de reducir la menorragia (disminución de un 30% en el sangrado menstrual), siendo un tratamiento de bajo coste, fácil cumplimiento y escasos efectos secundarios. Además consiguen como beneficio adicional mejorar la dismenorrea. Si se administran, es necesario hacerlo al inicio del flujo sanguíneo, para prevenir la síntesis de prostaglandinas.

B) DIU de Levonorgestrel (MIRENA®)

En caso de menorragia, consigue reducir la pérdida de sangre menstrual hasta en un 86% en un plazo de 3 meses y en un 97% en el plazo de 1 año. **Es la terapia médica más eficaz en caso de menorragia.**

C) Inhibidores de la fibrinólisis. (Ácido tranexámico 1-1,5 g cada 6 horas por vía oral durante la menstruación, o ácido aminocaproico)

Reducen el flujo menstrual en un 40-50%, con escasos efectos secundarios. El aumento del riesgo de trombosis no ha sido confirmado.

D) Hormonoterapia

Debe tenerse en cuenta, especialmente en el caso de hemorragia prolongada, que la progesterona sola, sin una exposición preliminar a estrógenos (para sintetizar receptores de progestágenos) no tiene efecto alguno sobre el endometrio.

En pacientes jóvenes, el tratamiento de elección consistirá en un anticonceptivo oral combinado que contenga 35 µg de estrógeno (DIANE 35®). Suele controlar la hemorragia en un plazo de 24 horas. Si esto no fuera así, se debe aumentar la dosis de forma escalonada.

Si la hemorragia es muy intensa, se administrarán además estrógenos conjugados a dosis de 25 mg cada 4-6 horas vía intravenosa hasta controlar la hemorragia, continuando posteriormente con el anticonceptivo hasta completar 3 semanas de tratamiento.

Si la hemorragia es de carácter leve, se puede controlar con gestágenos cíclicos solamente (acetato de medroxiprogesterona 10 mg al día del 15 al 25 del ciclo).

El tratamiento, bien con ACO o con gestágenos, se debe mantener a largo plazo cuando existe anovulación crónica.

Si la paciente es mayor de 35 años, y especialmente si es mayor de 40 años, se recomienda terapia con progestágenos, si la hemorragia no es muy profusa.

También puede emplearse un preparado estrógeno progestágeno de baja dosis, si no existen otros factores de riesgo vascular como tabaquismo, hipertensión o diabetes.

En caso de hemorragia severa, se puede utilizar danazol a dosis de 200-400 mg día continuados.

También se pueden utilizar en estos casos, y en paciente seleccionadas, generalmente como preparación al tratamiento quirúrgico análogos de GnRh. Se utilizan habitualmente en preparados depot de administración mensual o trimestral.

2. Tratamiento quirúrgico

A. Legrado

Actualmente el legrado queda reservado al tratamiento inicial de una hemorragia no controlable y no constituye una solución definitiva del problema.

Si las formas de tratamiento médico no dan resultado o son inaceptables para la paciente, la única opción que queda es la intervención quirúrgica.

A fin de reducir costos y tiempo de hospitalización, acortar el período de recuperación postoperatoria y evitar los riesgos de la cirugía mayor, se han desarrollado diversas formas de cirugía menos invasivas.

B. Tratamiento quirúrgico transcervical de invasión mínima. (histeroscopia)

En él se engloban las siguientes técnicas:

- Ablación endometrial con láser.
- Resección endometrial transcervical con asa (esta técnica es la que utilizamos en nuestro medio).
- Crioablación endometrial transcervical.
- Ablación endometrial térmica mediante globo.
- Ablación endometrial con microondas.

Ninguno de estos tratamientos garantiza la amenorrea y la mayoría dejan islas de endometrio funcional, aunque sobrevenga la amenorrea como consecuencia del tratamiento. Por eso se recomienda esterilización quirúrgica u otra anticoncepción eficaz cuando se realiza ablación. Además existe la preocupación de cómo se comportaría estas islas en caso de transformación maligna.

Algunas de estas técnicas tienen la desventaja de no aportar material para estudio histológico. Esto no sucede en el caso de la resección de endometrio.

C. Histerectomía

La única manera cierta de detener por completo la pérdida de sangre menstrual es extirpar el útero. Para algunas pacientes, ésta es la única solución aceptable, mientras que para otros grupos de mujeres esto es completamente inaceptable.

Existen estudios que analizan la histerectomía como técnica con mejores tasas de satisfacción a medio plazo que la resección endometrial, particularmente en las mujeres con menorragia que además presentan dismenorrea, distensión abdominal o síntomas premenstruales.

Recientemente se ha observado una tendencia a aumentar el porcentaje de histerectomías por vía vaginal, pues se cree que disminuye la morbilidad perioperatoria, la duración de la hospitalización y el tiempo necesario para la plena recuperación. Para facilitar la extirpación del útero a través de la vagina se han desarrollado varios métodos con ayuda laparoscópica que permiten abordar por esta vía situaciones que de otra manera hubieran precisado cirugía por vía abdominal.

En conclusión, la paciente con HUD requerirá una evaluación cuidadosa para descartar otros diagnósticos así como un manejo individualizado para elegir la mejor opción de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Endocrinología ginecológica e infertilidad. Leon Speroff. 3ª edición. 1985; Capítulo 8.
2. Precis V. Actualización en Obstetricia y Ginecología. Edición española. ACOG. 1998; Volumen 4. 396-405.
3. Menorragia. *Foro de Ginecología* 1998; Vol. I. N° 3.
4. Manual práctico de hormonoterapia ginecológica. Joan Balasch Cortina. Edika Med. 1992.
5. Dysfunctional uterine bleeding. Advances in reproductive endocrinology N° 2. RW Shaw. 1990.
6. Documentos de Consenso SEGO. Grupo histeroscopia. 1996.
7. Álvarez de los Heros JI. Programa de Actualización SEGO. Las hemorragias disfuncionales. 1999.
8. Protocolos SEGO. Metropatía juvenil (protocolo 40). Dra. Cuadrado Mangas.

Hemorragias de etiología orgánica

E. de Diego, M. Álvarez y J. J. Escribano

Entre las hemorragias uterinas anormales se distinguen dos tipos fundamentales: cíclicas y acíclicas.

Hemorragias cíclicas: comprenden las pérdidas sanguíneas que ocurren coincidiendo con la menstruación y se diferencian por su duración, intensidad o ambas. Se incluyen:

- Hipermenorreas o menorragias: pérdidas sanguíneas excesivas en cantidad (mayor de 80 ml) o duración (más de siete días) o ambas, que ocurren en intervalos normales.

- Polimenorrea: hemorragias con intervalos excesivamente cortos y frecuentes (ciclos menores de 21 días o períodos libres de hemorragia menores de 18 días), pero normales en cantidad y duración.
- Polimenorragia: combinación de las dos definiciones previas.

Hemorragias acíclicas: aparecen de forma irregular y no guardan relación con la pérdida menstrual normal. Se distinguen dos tipos:

- Metrorragias: hemorragias irregulares o continuas, de intensidad variable, que hacen perder el carácter cíclico de la menstruación normal.
- Hemorragias intermenstruales: aparecen entre las menstruaciones normales.

Las causas de hemorragias uterinas o vaginales son frecuentes. Podemos agruparlas de la siguiente forma:

1. Hemorragias disfuncionales.
2. Secundarias a enfermedades generales.
3. Hemorragias de causa orgánica, que son el objetivo del presente capítulo. Dentro de este grupo, cabe distinguir:
 - *Tumores benignos:* leiomiomas uterinos (el tumor más frecuente que puede aparecer en la mujer) y pólipos de localización cervical o endometrial. Más rara vez, traumatismos por coito o accidente, endometriosis o adenomiosis e inflamación pélvica.
 - *Tumores malignos:* los que se asocian con mayor frecuencia con hemorragias son las neoplasias de cuerpo y cuello uterino y con menos frecuencia los tumores malignos de vulva, vagina y trompa.

Clasificación general de las hemorragias uterinas de causa orgánica

- Cuerpo: 1. Miometrio.
Útero hipertrófico.
Mioma uterino.
Sarcoma miometrial.

2. Endometrio.
Pólipo endometrial.
Hiperplasia de endometrio.
Adenocarcinoma de endometrio.
Sarcoma endometrial.

- Cuello: Ectopia sangrante.
Pólipo endometrial.
Cáncer de cérvix.

A continuación se procederá a describir aquellas patologías que por su frecuencia o gravedad han de tenerse siempre presentes ante un sangrado genital.

Mioma uterino

Es un tumor benigno compuesto por fibras musculares lisas y elementos conectivos fibrosos en cantidad variable. Pueden ser únicos o múltiples y de distintos tamaños.

Afectan al 20-25% de las mujeres de más de 30 años. Se afirma que un estímulo estrogénico anormalmente alto desempeña un papel importante en la génesis del mioma. Con frecuencia tienden a regresar después de la menopausia.

Los síntomas más frecuentes son:

- Hemorragias: las más intensas las producen los miomas submucosos. Los miomas provocan hipermenorreas, sin observarse generalmente irregularidades menstruales en ausencia de otra patología.
- Compresión de órganos vecinos: como la vejiga, el intestino, vasos venosos o linfáticos o compresión de plexos nerviosos sacros o del obturador. Los miomas que crecen hacia las paredes pélvicas, en el interior del ligamento ancho, pueden comprimir el ureter y provocar la aparición de una hidronefrosis.
- Dolor: es raro, excepto en el parto de un mioma submucoso, en la torsión de un mioma subseroso pediculado o en un mioma degenerado.

- Aumento del volumen uterino, con irregularidades globulosas y lisas, homogénea y no dolorosa a la palpación.

La exploración complementaria más útil es la ecografía. La conducta a seguir dependerá:

- De la sintomatología existente.
- Del deseo de descendencia.
- Del tamaño global del útero.

Las posibilidades terapéuticas se resumen en:

1. Observación (en miomas pequeños y asintomáticos).
2. Tratamiento médico para reducir la cuantía de las hemorragias: antiinflamatorios no esteroideos, antifibrinolíticos como el ácido tranexámico y el etamsilato, gestágenos en la segunda fase del ciclo o anovulatorios orales de baja dosis estrogénica.
3. Tratamiento médico para reducir el tamaño del mioma previamente a la cirugía o en la premenopausia, con análogos de la GNRH. El danazol también es eficaz para reducir los fibromiomas a dosis entre 600-800 mg al día, pero pueden causar efectos androgénicos o alterar las enzimas hepáticas.
4. Tratamiento quirúrgico: necesario cuando existen síntomas dependientes del mioma que no se corrigen con tratamiento médico (anemia secundaria a la hemorragia), cuando el útero es muy grande (mayor de 12 semanas) por la compresión de estructuras vecinas o el dolor que puede provocar o, cuando crece muy rápidamente (incremento de tamaño equivalente a 6 semanas de embarazo en un período menor o igual a un año).

Las técnicas quirúrgicas consisten en la miomectomía (en mujeres que desean tener más hijos) y la histerectomía. Las vías de abordaje en el caso de la histerectomía pueden ser abdominal o vaginal, con o sin ayuda endoscópica. En la miomectomía se puede

plantear una vía de abordaje abdominal o laparoscópica (en el caso de miomas subserosos pediculados o mioma intramural único, menor de 7 cm y centrado en el útero, con un tamaño uterino no mayor de 14 semanas). La resección histeroscópica se reserva para miomas submucosos pediculados o sesiles y miomas intramurales cuyo volumen intramural sea inferior al 50%.

Adenomiosis

Se caracteriza por la existencia de glándulas y estroma endometriales en el espesor del miometrio, junto con la hiperplasia de las fibras musculares lisas del miometrio. El síntoma más frecuente es la dismenorrea secundaria, con aumento progresivo de la intensidad; en cambio, la menorragia es menos constante. Se objetiva un aumento del volumen uterino.

Útero hipertrófico

Consiste en un aumento de tamaño del útero sin modificación de su estructura. Las dimensiones superan los 9 cm de diámetro longitudinal, 6 cm del transversal y 4 cm del anteroposterior con un peso de 60-80 gramos.

Las menorragias y el aumento del tamaño uterino suelen ser los únicos síntomas.

Pólipo endometrial

Formación sesil o pediculada prominente en la cavidad uterina y constituido total o parcialmente por endometrio. Microscópicamente está formado por glándulas, estroma y abundantes vasos sanguíneos, lo que causa frecuentemente hemorragias. La transformación maligna es rara (5%), aunque es frecuente la asociación de pólipo con carcinoma de endometrio (12-13%). El diagnóstico se realiza con ecografía transvaginal e histeroscopia y lo confirma la anatomía patológica. El tratamiento es siempre la exéresis (actualmente por histeroscopia).

Pólipo cervical

Suelen ser pequeños tumores, únicos o múltiples que asientan generalmente en la mucosa endocervical. Se sugiere que aparecen en un ambiente hiperestrogénico. La sintomatología más frecuente suele ser la metrorragia intermenstrual o poscoital y, con menos frecuencia, la leucorrea. Con frecuencia son un hallazgo casual. Su malignización es menor del 1%.

El diagnóstico es anatomopatológico y su tratamiento debe ser la exéresis. Se aconseja estudio endometrial por su posible asociación con patologías como la hiperplasia o el adenocarcinoma en postmenopáusicas.

Carcinoma de endometrio

Es un tumor epitelial maligno que se origina en el epitelio glandular de la mucosa. Constituye casi la mitad de los tumores malignos del aparato genital femenino. La mayoría se presenta en mujeres mayores de 40 años.

En general, pueden distinguirse dos grupos de pacientes que representan dos historias naturales diferenciadas:

1. Mujeres perimenopáusicas, obesas, con frecuencia diabéticas y/o hipertensas, estériles, usualmente con antecedentes de hiperplasia endometrial previa, posiblemente vinculada a una estimulación estrogénica mantenida, en las que la neoplasia se desarrolla con lentitud. Histopatológicamente predominan los tipos de bajo grado, los receptores hormonales suelen ser positivos y la evolución menos agresiva.
2. Mujeres postmenopáusicas, delgadas, multíparas, sin evidencia de hiperplasia endometrial y sin vinculación con la estimulación estrogénica. El tipo histopatológico es menos diferenciado o está constituido por variedades como el adenocarcinoma papilar seroso, el de células claras o cualquiera de las variantes del adenocarcinoma indiferenciado. Cuando se detectan suele haber invasión miometrial pro-

funda, los receptores hormonales son negativos y la evolución más agresiva.

Clínica: la metrorragia es el síntoma cardinal. La leucorrea sanguinolenta como «agua de lavar carne», la pérdida de material acuoso y la aparición de piometra son infrecuentes. Excepcionalmente se detecta en pacientes asintomáticas.

El adenocarcinoma endometrial constituye el 90% de las anatomías patológicas.

Exploraciones complementarias:

- Citología endometrial (con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 95%) y citología cérvico-vaginal.
- Lgrado uterino fraccionado y biopsia endometrial: permiten el estudio histológico.
- Histeroscopia: es el procedimiento de elección para la estadificación del cáncer de endometrio en los estadios I y II. Permite realizar biopsias dirigidas y confirmar anatomopatológicamente el cáncer, permite localizar la lesión y su tamaño y valorar la afectación o no del canal endocervical.
- Ecografía: especialmente transvaginal, permite medir el espesor del endometrio (por encima de 4-5 mm requiere control si se trata de una paciente postmenopáusica).
- Resonancia magnética o TAC abdomino-pélvico (para valorar la extensión, la afectación linfática y el retroperitoneo).
- Radiografía de tórax.
- Analítica completa (hemograma con fórmula, estudio de coagulación, bioquímica, sistemático y sedimento de orina y marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario y el Ca 125, CA 15.3 o CA 19.9).
- La gammagrafía ósea, la cistoscopia y rectoscopia sólo se realizarán si hay sospecha clínica de afectación.

Vías de diseminación:

1. Directa: en el miometrio.
2. En superficie: hacia el cérvix (15%) o la mucosa tubárica.

3. Linfática: vagina, ovarios (5%), ganglios pélvicos (sobre todo si hay afectación del cérvix, miometrio o en tumores indiferenciados).

Estadíaaje:

- Estadio I: confinado al cuerpo uterino.
Ia: limitado al endometrio.
Ib: invasión de menos de la mitad del miometrio.
Ic: invasión de más de la mitad del miometrio.
Estadio II: afectación de cuerpo y cuello uterino.
IIa: afectación sólo glandular.
IIb: invasión estromal.
Estadio III: confinado a la pelvis.
IIIa: invasión de la serosa y/o anejos y/o citología positiva peritoneal.
IIIb: metástasis a ganglios pélvicos y/o paraaórticos.
Estadio IV: extensión más allá de la pelvis.
IVa: mucosa vesical o rectal.
IVb: metástasis a distancia.

Histopatología

- G1: AdenoCA bien diferenciado.
G2: AdeoCA moderadamente diferenciado con algunas áreas sólidas.
G3: Predominantemente sólido o completamente indiferenciado.

Tratamiento del cáncer de endometrio:

- Estadio I
IaG1: histerectomía y doble anexectomía (HTDA).
IaG2: HTDA + linfadenectomía pélvica (LP).
IaG3: HTDA +LP+ radioterapia (RT).
Ib: HTDA+ LP+RT.
Ic: HTDA+LP+RT.

Estadio II:

IIa: HTDA+ LP+RT.

IIb: Histerectomía radical (HR)+ LP+RT+ braqui-
terapia.

Estadio III:

IIIa y IIIc: HTDA+omentectomía+LP.

IIIb: HR+LP+RT+hormonoterapia (gestágenos)

Estadio IV: RT y/o quimioterapia y/o hormonoterapia.

Sarcoma uterino

Tumor de origen mesenquimatoso desarrollado en el útero que destruye su arquitectura. Es de crecimiento rápido y metastatiza en muy poco tiempo. Constituye el 3-5% de las neoplasias de cuerpo uterino. La forma histológica más frecuente es el leiomiosarcoma. No tiene relación con la paridad ni con las alteraciones ginecológicas.

Clasificación:

- Sarcomas puros: leiomiosarcoma (13-56%), angiosarcoma, fibrosarcoma y sarcoma del estroma endometrial (10-20%).

En el leiomiosarcoma, el criterio anatomopatológico más importante es el número de mitosis por 10 campos de gran aumento (más de 10 mitosis). Otros criterios son la existencia de atipia citológica marcada, áreas de necrosis coagulativa, márgenes infiltrantes y el crecimiento intravascular.

- Tumor mulleriano mixto (adenosarcoma, carcinosarcoma, tumor mesodérmico mixto).
- Sarcoma mixto.
- Sarcomas inclasificados.
- Linfomas malignos.

La clínica consiste en metrorragias y tumoración de crecimiento rápido. En ocasiones puede haber expulsión de fragmentos tumorales.

El diagnóstico se basa en la exploración, obtención de muestra para anatomía patológica mediante legrado, biopsia endometrial o histeroscopia y estudio de extensión.

El pronóstico es malo, siendo la supervivencia a los 5 años menor del 25%.

El tratamiento consiste en la histerectomía total y anexectomía bilateral. En general los resultados de la aplicación de quimioterapia o radioterapia indican que no mejora el pronóstico. El tratamiento hormonal al parecer tampoco es efectivo, aunque algunos casos de sarcoma del estroma endometrial pueden beneficiarse del mismo.

Cáncer de cérvix

Constituye el 25-30% de los tumores ginecológicos. Su máxima incidencia está entre los 45-55 años. Son factores favorecedores el bajo nivel socioeconómico, la promiscuidad, la multiparidad, las infecciones víricas (HPV), el uso de anticonceptivos orales y el tabaco.

El 95% asientan en la unión escamo-columnar. Los tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma epidermoide (60-70%), que puede ser exofítico, endofítico o mixto y, el adenocarcinoma (30%). Las vías de diseminación son: por contigüidad, vía linfática (muy frecuente) y hemática (5%) a pulmón, hígado, huesos y colon.

La clínica más frecuente es la metrorragia en «agua de lavar carne», la coitorragia, la leucorrea sucia incluso purulenta y el dolor tardío. Las exploraciones complementarias más importantes son la citología cérvico-vaginal y la colposcopia con biopsia dirigida de lesiones sospechosas. En carcinomas avanzados, la simple observación permite sospechar un cáncer clínico invasivo.

Una vez confirmado mediante biopsia, se procede a la realización del estudio de extensión mediante ecografía pélvica, tomografía abdomino-pélvica, radiografía de tórax y analítica con marcadores tumorales (antígeno del carcinoma escamoso (scc) en el C. epidermoide y el CA 125 y el CA 50 en el adenocarcinoma).

Estadificación (TNM):

- T1: carcinoma cervical limitado al útero.
- T1a: carcinoma invasivo preclínico, sólo diagnosticado microscópicamente.
 - T1a1: invasión estromal microscópica mínima (menor de 3 mm en profundidad y 7 mm en extensión).
 - T1a2: componente invasivo en profundidad menor o igual a 5 mm, determinada desde la base del epitelio, y con un crecimiento horizontal menor o igual a 7 mm.
- T1b: lesiones clínicas confinadas a cérvix o lesiones preclínicas en mayor estadio. Se subdividen en T1b1, si son menores de 4 cm y T1b2, si son mayores de 4 cm.
- T2: carcinoma cervical que invade más allá del útero, pero no la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina.
 - T2a: sin invasión del parametrio.
 - T2b: con invasión del parametrio.
- T3: se extiende a la pared pélvica y/o invade el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal.
 - T3a: afecta al tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.
 - T3b: se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcionando.
- T4: invade mucosa vesical o rectal y/o se extiende más allá de la pelvis menor.
 - T4a: penetración en vejiga o recto.
 - T4b: metástasis a distancia.

El *tratamiento* principal del carcinoma de cérvix se basa en la cirugía. La técnica clásica es la intervención de Wertheim-Meigs (histerectomía con doble anexectomía y manguito vaginal con linfadenectomía pélvica).

Tan sólo en tumores en estadios muy incipientes con invasión del estroma menor de 3 mm y extensión inferior a 7 mm, se puede ofrecer conización cervical (en el caso que se desee preservar la fertilidad) o histerectomía simple (cuando no se desea descendencia).

Las técnicas quirúrgicas, como la exanteración pélvica, se reservan para estadios con afectación de la mucosa vesical y/o rectal (es muy agresiva y poco realizada).

La radioterapia ocupa un importante lugar en el tratamiento complementario del cáncer cervical y en las recidivas. La quimioterapia tiene un papel secundario como tratamiento paliativo o para radiosensibilización del tumor.

Cáncer de vulva

Es un tumor poco frecuente (5-8%). Aparece sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tipo patológico más frecuente es el carcinoma escamoso (90%). Otros tipos son: carcinoma basocelular, melanoma, carcinoma verrucoso, de bartholino, mesonéfrico y linfoma.

Clínica y diagnóstico: la mayoría de las pacientes consultan por lesiones nodulares o ulceradas en asociación con prurito y eventualmente dolor al roce y sangrado.

Se debe realizar una inspección de la vulva, examen ginecológico integral y palpación inguinocrural, vulvoscopía, citología de raspado vulvar y test de Collins. La biopsia es imprescindible para establecer el diagnóstico. Posteriormente se completa con el estudio de extensión.

La extensión por contigüidad se realiza lentamente, mientras que por vía linfática es precoz (en el 54% de los casos cuando la enferma consulta existe metástasis en los ganglios linfáticos).

El primer grupo de ganglios afectados es la cadena inguinal superficial (este grupo incluye los situados por encima del cayado de la safena y los situados por dentro y fuera de la safena). La segunda estación ganglionar está constituida por el grupo femoral profundo (ganglio de Cloquet) que recoge la linfa de los ganglios inguinales superficiales y de la región del clítoris. La tercera estación la componen los ganglios ilíacos externos.

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico en función del grado de invasión en profundidad del tumor, tamaño del mismo, de la afectación de estructuras vecinas y de los ganglios linfáticos regionales. La radioterapia se asocia en estadios avanzados. La qui-

mioterapia tiene un uso muy limitado (cáncer de vulva diseminado o recidiva).

Cáncer de vagina

Pueden ser primarios (1-3% de los cánceres ginecológicos) o secundarios. La edad media se sitúa entre los 50-60 años. Se ha observado una intensa asociación con el HPV, la exposición «in útero» al dietilestilbestrol (adenocarcinoma de células claras de vagina), tratamientos inmunosupresivos o irradiación previa por un cáncer cervical.

Se localizan preferentemente en los fondos de saco vaginales anterior y posterior. Macroscópicamente se objetivan lesiones de tipo excrecente o ulceradas. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma escamoso.

La clínica cursa con hemorragia, leucorrea sanguinolenta y posible clínica urinaria o digestiva. Se debe realizar citología y biopsia de la lesión sospechosa. El diagnóstico de confirmación es anatomopatológico.

La extensión linfática es la más frecuente (hacia los ganglios ilíacos externos o internos o, hacia los inguinales y los femorales).

El tratamiento consiste en cirugía o radioterapia. La cirugía se debe reservar para el tratamiento de lesiones superficiales a cualquier nivel de la vagina, recidivas locales y metástasis ganglionares. El pronóstico es malo, con una supervivencia a los 5 años del 30-40%. En casos con metástasis a distancia se puede usar la quimioterapia aunque con resultados muy pobres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ginecología. J. González Merlo. 6ª edición. Editorial Masson-Salvat Medicina.
2. Protocolos asistenciales en ginecología y obstetricia. Tomo segundo. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Coordinador general: prof. Zamarriego Crespo.
3. Enciclopedia Médico-Quirúrgica. Ginecología-Obstétrica. Tomo segundo.

4. Polipectomía y miomectomía histeroscópica. Montesinos M. Curso de Histeroscopia. XXIV Congreso Español de Ginecología y Obstetricia. 1997.
5. Miomectomía por laparoscopia. Martínez Salmeán J. Curso de laparoscopia ginecológica. XXIV Congreso Español de Ginecología y Obstetricia. 1997.
6. Oncología Ginecológica Clínica. Disaia y Creasman. 4ª edición. Editorial Mosby. 1994.
7. Sinopsis de Oncología Ginecológica. S. Dexeus Trias de Bes. P.J. Gra-ses Galofré. Editorial Masson, S.A. 1996.
8. Atlas TMN. Guía ilustrada de la clasificación TMN/pTMN de los tumores malignos. Tumores ginecológicos. Dirigido por Spiessl B, Behrs OH, Hermanek P, Hutter RVP, Scheibe O, Sobin LH, Wagner G. Editorial Springer-Verlag Ibérica. 1995.

8 Amenorreas

Concepto y clasificación

M. Álvarez, B. Acevedo y J. J. Escribano

La amenorrea es una entidad que engloba un conjunto de enfermedades y trastornos potenciales que afectan a sistemas orgánicos distintos y que en ocasiones pueden tener importantes consecuencias patológicas para la paciente.

Definición

El término *amenorrea* hace referencia al cese de actividad menstrual tras un período de al menos tres meses en mujeres con ciclos normales, mientras que el término “*baches amenorreicos*” designa la ausencia de menstruación durante períodos inferiores.

Hablamos de *amenorrea primaria* cuando no se ha producido la menarquia a los 16 años de edad en presencia de caracteres sexuales secundarios normales, o hacia los 14 años si no existe desarrollo de los mismos. Así entendido, el concepto de *amenorrea secundaria* hace referencia a aquella que se presenta habiendo existido previamente actividad menstrual cíclica.

Hoy día, se ha demostrado que la mayoría de las entidades causantes de amenorrea pueden manifestarse ocasionando ausencia de menstruación primaria o secundaria, por lo que es más adecuado clasificarlas etiopatogénicamente por niveles o compartimentos:

- Compartimento I, integrado por la vulva, vagina y útero.
- Compartimento II, formado por los ovarios.
- Compartimento III, que incluye el sistema hipofisario.

- Compartimento IV, constituido por estructuras del SNC (hipotálamo).

La integración y adecuado funcionamiento de estos compartimentos permitirá menstruaciones normales.

Evaluación

Nos es útil emplear un sistema de evaluación diagnóstica que permita localizar las causas de amenorrea en dichos compartimentos, aunque siempre debemos tener en mente la posibilidad de un embarazo que supone la causa más frecuente de amenorrea.

Es fundamental realizar una buena historia clínica con exploración física detallada que incluya una exploración pélvica y de los caracteres sexuales, así como del estado nutricional y evidencia de enfermedades del SNC. También es preciso el despistaje de algún tipo de disfunción psicológica o de estrés emocional. No debemos olvidarnos de la existencia de antecedentes familiares de anomalías genéticas.

El esquema diagnóstico comienza con la determinación de TSH (para descartar hipotiroidismo subclínico), PRL (si elevada, obliga a un estudio de la silla turca) y la realización del test de gestágenos.

Test de gestágenos

Permite valorar de manera indirecta los niveles estrogénicos endógenos (se produce descamación endometrial por privación hormonal) así como constatar, si hubiera sangrado, la ausencia de patología obstructiva en el aparato genital. Se puede emplear acetato de medroxiprogesterona (10 mg/d por 5 días v.o.) o progesterona natural (100 mg/d por 10 días ó 200 mg/d por 5 días v.o.).

1. La prueba se considera positiva si aparece hemorragia por privación de características similares a una regla normal entre 2 y 8 días tras suspender el gestágeno. Ello nos indica que existe correcto funcionamiento del eje hipotálamo-hi-

pófisis-ovario y nos orienta hacia la presencia de anovulación. Si sólo aparece un “spotting” indica que los niveles estrogénicos están en valores límites. Si este test es positivo, no existe galactorrea y los niveles de PRL son normales, se descarta casi con toda seguridad la presencia de un tumor hipofisario en la paciente amenorreica, siendo innecesaria cualquier otra evaluación.

2. Si la prueba es negativa, debe administrarse un estrógeno seguido de un gestágeno (2,5 mg/d de estrógenos conjugados diarios durante 21 días añadiendo 10 mg/d de acetato de medroxiprogesterona durante los últimos 5 días). Si entre 2 y 8 días tras su administración aparece una regla normal, nos indica la presencia de un útero capaz de responder a estímulos hormonales y la ausencia de un obstáculo mecánico a la salida de la menstruación. Si no aparece regla, nos lleva a sospechar déficit de estrógenos.

El siguiente paso en el esquema diagnóstico irá encaminado a localizar el nivel en que está alterado la producción de estrógenos, es decir, si está a nivel folicular (compartimento II), hipofisario (compartimento III) o a nivel hipotalámico (compartimento IV). Para ello se realiza determinación de gonadotropinas séricas (FSH y LH) tres semanas tras el test de gestágenos. Puede ocurrir que los niveles de gonadotropinas estén elevados, sean normales o bien estén descendidos.

1. Cuando los niveles de gonadotropinas están elevados, esta situación se asocia a una insuficiencia ovárica (compartimento II) ya sea fisiológica (menopausia) o patológica (insuficiencia ovárica prematura). También existen situaciones poco frecuentes que cursan con niveles elevados de gonadotropinas pero con ovarios con dotación folicular existente, como sucede con los tumores productores de gonadotropinas (carcinoma pulmonar), el déficit selectivo de FSH y LH, el síndrome del ovario resistente (asociado a falta de receptores de FSH y LH en los folículos), la perimenopausia o el déficit enzimático de 17-hidroxilasa (no se puede produ-

cir esteroides sexuales por lo que no presentan caracteres sexuales secundarios y suelen ser mujeres hipertensas con nivel elevado de progesterona sérica). Si la paciente es mayor de 30 años, podemos catalogarlo como menopausia precoz. Si la paciente es joven (menor de 30 años) debe solicitarse un cariotipo para descartarse un mosaicismo o presencia de cromosoma Y. En estos casos debe realizarse gonadectomía (en 25% aparecen neoplasias testiculares malignas). En ambos grupos debe emplearse tratamiento hormonal sustitutivo.

2. Cuando los niveles de gonadotropinas son normales, pero son biológicamente inactivas por su alto contenido en ácido siálico. Un test de gestágenos negativo con niveles normales de FSH y LH concuerda con una alteración en el sistema hipotálamo-hipofisario. Debemos actuar como si las gonadotropinas tuvieran niveles bajos.
3. En el último caso, cuando los niveles se presentan descendidos, implica un fallo en el eje hipotálamo-hipofisario. Para valorar esta amenorrea es preciso realizar un estudio de la silla turca (TAC o RMN) y determinación de PRL.

Una vez que se ha definido el lugar anatómico del defecto, podemos emprender medidas destinadas a descubrir el trastorno específico que conduce a la amenorrea.

Trastornos del compartimento I

Síndrome de Asherman

Se caracteriza por la presencia de adherencias intraútero por destrucción del endometrio tras un legrado demasiado agresivo o una cirugía uterina (cesárea, miomectomía). Otras causas de destrucción endometrial irreversible pueden ocurrir tras radio o quimioterapia e infrecuentemente por infecciones (TBC). El diagnóstico se hace con histerosalpingografía o histeroscopia, ante la presencia de una paciente amenorreica, abortadora habitual o estéril, con función ovárica normal. Debe realizarse lisis quirúrgica con histeroscopia.

Alteraciones de los conductos de Müller

Deben descartarse por exploración clínica interrupciones segmentarias de los conductos de Müller: imperforación del hímen (hematometra con hematocolpos), ausencia congénita de vagina, de cérvix y de útero.

- A) Síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser: Es la causa más frecuente de amenorrea por defecto anatómico. Supone la agenesia total o parcial de vagina, útero rudimentario, cariotipo 46XX y cromatina sexual positiva. Se asocia frecuentemente a malformaciones renales y a veces vertebrales. La función ovárica es normal y por tanto el desarrollo de caracteres sexuales secundarios. El único tratamiento posible para un adecuado comportamiento sexual es la creación de una neovagina.
- B) Pseudohermafroditismo masculino: Engloba una serie de entidades que se caracterizan por fenotipo femenino y amenorrea causada por ausencia de útero producidas por alteraciones del desarrollo del fenotipo masculino en el momento de la embriogénesis. La máxima expresión de este trastorno es el Síndrome de Morris o feminización testicular completa, que se presenta con caracteres sexuales secundarios femeninos con ausencia de vello axilar y pubiano, cariotipo 46XY, cromatina sexual negativa, vagina ciega y ausencia de útero. Presentan testículos intraabdominales o inguinales en forma de hernia y testosterona con niveles masculinos. Deben extirparse estas gónadas por el elevado riesgo de malignidad y administrar posteriormente terapia sustitutiva con estrógenos.

Trastornos del compartimento II

Disgenesia gonadal

Entidad de causa genética infrecuente representada en una de sus formas por el síndrome de Turner (segunda causa de amenorrea primaria tras la ausencia de vagina). Se caracteriza por fenoti-

po femenino, infantilismo sexual, talla baja con gónadas rudimentarias (dos cintillas fibrosas) y múltiples malformaciones somáticas. El cariotipo suele ser 45XO (50%) y otras veces 46XX o mosaicos.

La disgenesia gonadal también puede manifestarse sin malformaciones asociadas y talla normal (Sd. Swyer) o como disgenesia gonadal y enanismo (Sd. Rosle).

El tratamiento consiste en administración de estro-progestágenos y extirpación de las cintillas fibrosas si existen.

Menopausia precoz

La biopsia ovárica permite el diagnóstico diferencial entre el fracaso ovárico precoz y ovarios con resistencia a las gonadotropinas (por la ausencia de folículos). También permite descartar disgenesia gonadal pura. La agresividad de la técnica no se justifica, salvo que modifique la aptitud terapéutica, como sucede en los casos en que se desea realizar inducción de ovulación. La ecografía transvaginal también es bastante útil para valorar la presencia de folículos. Podemos diferenciar:

- A) Menopausia precoz verdadera (fallo ovárico precoz): Supone un trastorno genético con una reducción de folículos primordiales o aumento de la velocidad de su desaparición debido a agresiones físicas, infecciosas (parotiditis), alteraciones metabólicas (galactosa) o autoinmune. Se caracteriza por amenorrea secundaria antes de los 35 años (otros autores consideran 30 o 40 años) y caracteres sexuales normales con niveles de FSH elevados y descenso del nivel de estrógenos junto con síntomas climatéricos. El tratamiento consiste en hormonoterapia sustitutiva.
- B) Síndrome del ovario resistente: Se caracteriza por la presencia de gonadotropinas elevadas con hipoestrogenismo y folículos ováricos aparentemente normales junto con cariotipo normal (46XX). Se piensa que puede deberse a un defecto de los receptores de gonadotropinas en los folículos o bien a un defecto autoinmune.

Hiperandrogenismo ovárico

Puede deberse a tumores ováricos funcionantes productores de hormonas androgénicas (son menos del 10% de todos los tumores del ovario) que aparecen a cualquier edad y se asocian a un síndrome de virilización rápida y desfeminización con amenorrea secundaria.

Pero más frecuente es el síndrome de ovarios poliquísticos que se expone en otro capítulo. Se caracteriza por anovulación u oligoanovulación que se manifiesta por amenorrea secundaria y se acompaña irregularmente de esterilidad, hipertricosis y obesidad. La alteración hormonal típica es la inversión del cociente LH/FSH y el aumento de testosterona y androstendiona. El tratamiento dependerá del deseo gestacional (inducción de la ovulación si desea embarazo, y si no es así, anticonceptivos orales).

Trastornos del compartimento III

La amenorrea hipofisaria se origina por un defecto en la síntesis y/o secreción de gonadotropinas a nivel de la adenohipófisis.

Para diferenciar entre los dos niveles que pueden llevar a una amenorrea hipogonadotropa (hipotálamo e hipófisis) se pueden utilizar las técnicas de diagnóstico por imagen que deben limitarse a aquellos casos en los que la anamnesis no ha detectado ninguna causa funcional (disminución de peso, estrés, ejercicio, etc.) y el test de GnRh. Esta prueba sólo se usará si es imprescindible la distinción entre ambos niveles para establecer la conducta terapéutica, lo cual es poco frecuente, pues si no hay deseo de fertilidad se empleará hormonoterapia sustitutiva en ambos casos, y si éste existe se estimula la ovulación directamente con gonadotropinas aunque se sospeche causa hipotalámica.

Síndrome de la silla turca vacía

Se caracteriza por la herniación del espacio subaracnoideo a través del diafragma de la silla turca. Las alteraciones en la función hipofisaria pueden deberse al compromiso vascular, que impide la libre

circulación de los factores liberadores y frenadores hipotalámicos, o a la compresión glandular causada por introducción de LCR en el espacio intraselar que causaría destrucción del tejido hipofisario.

Puede ser primario o secundario a cirugía, quimio o radioterapia. Suele presentarse en mujeres de edad media, multíparas, obesas e hipertensas con síntomas inespecíficos como cefalea y otros cuadros hormonales específicos (alteraciones reproductivas, hiperprolactinemia, etc.).

El diagnóstico se establece con la radiografía simple craneal y se confirma con TAC o RMN. El tratamiento es individualizado según los síntomas acompañantes y en mujeres con deseo gestacional será precisa la administración de gonadotropinas, sólo si existe panhipopituitarismo severo.

Síndrome de Sheehan

Panhipopituitarismo secundario a un infarto y necrosis de la hipófisis de mujeres que han padecido accidentes hemorrágicos graves y shock hipovolémico durante el parto o puerperio inmediato. También se ha asociado a tumores hipofisarios, enfermedades autoinmunes, diabetes o anemia de células falciformes.

Se caracteriza por incapacidad para la lactancia materna, con involución de las glándulas mamarias, posterior amenorrea (anovulación) y pérdida de vello púbico y axilar.

También puede existir déficit tiroideo y suprarrenal. El tratamiento es sustitutivo. No son válidos los tratamientos con GnRH o citrato de clomifeno.

Tumores hipofisarios

Podemos clasificarlos en:

- A) Tumores productores de gonadotropinas: Producen un cuadro de hipergonadotropismo sin hipoestronismo, lo cual sirve para el diagnóstico diferencial con el fallo ovárico. Asimismo, hay síndromes paraneoplásicos que pueden fabricar gonadotropinas, estando conservada la función ovárica. En dichos casos no existen síntomas climatéricos.

- B) Tumores productores de prolactina: El prolactinoma es el tumor secretor más frecuente y más importante ya que la hiperprolactinemia origina un tercio de los cuadros de anovulación y amenorrea de las mujeres en edad reproductiva. El síntoma más frecuente es la alteración del ciclo menstrual, cuya severidad tiene buena correlación con el tamaño tumoral y el grado de hiperprolactinemia. Cuando el comportamiento es muy agresivo puede producir síntomas y signos por compresión de estructuras adyacentes (alteraciones visuales, hipertensión craneal, etc.). El diagnóstico se realiza mediante determinaciones séricas de PRL y pruebas de imagen. El tratamiento de elección es médico, si bien se recurriría al quirúrgico en casos de fracaso del primero y/o cuando presentan extensión supraselar y la paciente desea gestación en un período inmediato. El tratamiento médico se basa en sustancias que se unan selectivamente a receptores D2, para establecer el tono dopaminérgico inhibitorio (bromocriptina, lisuride, quinogolide, cabergolina). Su estudio se muestra más detalladamente en otro capítulo.

Trastornos del compartimento IV

La amenorrea hipotalámica es la consecuencia de una alteración en la biosíntesis y/o liberación de GnRH endógena. Esto comporta la incapacidad para la estimulación de la liberación de gonadotropinas, lo que conducirá a anovulación. Tiene una relación estrecha con la pérdida de peso y/o las alteraciones de la esfera psicológica. Pueden clasificarse en:

- A) Origen orgánico: Suelen ser secundarias a procesos infecciosos del SNC (meningitis, TBC, sarcoidosis), traumatismos, etc. También pueden deberse a un déficit selectivo de gonadotropinas hipofisarias y a defectos genéticos como la displasia olfativo-genital o síndrome de Kallman (trastorno genético del cromosoma 8 que cursa con déficit importante o absoluto para síntesis de GnRH asociado a anosmia y malformaciones faciales) y también pueden ser idiopáticas.

- B) Origen funcional: El hipotálamo (centro regulador) está en íntimo contacto con el sistema límbico (responsable del estado emocional) y con centros cerebrales que reciben información del medio ambiente. Resultaría tentador establecer que el origen de tal amenorrea radicaría en una disfunción a nivel del neurotransmisor (sistema opiáceo) que a su vez afectaría la función peptidérgica hipotalámica (secreción o síntesis de GnRH), con la consiguiente anovulación. Por ello en muchos casos la disfunción estaría supeditada a la acción de centros superiores extrahipotalámicos.

Pueden cursar con variación de peso (anorexia nerviosa) o sin variación del mismo (amenorrea psicógena o de estrés, pseudociesis, amenorrea post-pill).

La pérdida de masa corporal por debajo del 20% puede producir alteraciones menstruales y amenorrea secundaria, reversible al recuperar la situación ponderal normal. El exceso de ejercicio físico también se asocia a amenorrea. La incidencia depende del deporte practicado y de su intensidad. Se añade a este hecho el bajo peso y estrés emocional de la alta competición.

Amenorrea psicógena o de estrés

Se trata de pacientes jóvenes de posición socioeconómica alta y vida laboral activa que previamente sufrían alteraciones menstruales. Cualquier situación estresante durante la vida reproductiva puede ser responsable de una amenorrea psicógena. Los estudios analíticos muestran niveles bajos de FSH y LH (sobre todo), con elevación del cociente FSH/LH. Este cuadro tiende a autolimitarse cuando se soluciona el conflicto.

Pseudociesis

Pacientes no gestantes, amenorreicas y convencidas de estar embarazadas con síntomas típicos de gestación. Se encuentran niveles muy bajos de FSH, con valores superiores de LH y PRL (lo que explicaría la presencia de cuerpo lúteo y secreción de progesterona).

Anorexia nerviosa

Esta disfunción psicológica presenta una mortalidad de 5-15%. Se presentan con pérdida de peso (peso menor del 75% del peso ideal en el momento del diagnóstico), estrés emocional e hiperactividad física.

Se observa en mujeres blancas, de clase social media-alta, generalmente antes de los 25 años, con distorsión de la imagen corporal, conducta de evitación a la comida, rituales a la hora de comer y evitando alimentos hipercalóricos. En ocasiones presentan períodos de bulimia con provocación del vómito posterior.

El origen central se sugirió porque la respuesta a la GnRH se restablece cuando el peso alcanza un 15% por debajo del ideal, recuperándose posteriormente las menstruaciones.

Entre los cambios hormonales destacan: descenso de FSH y LH, con PRL, T4 y TSH normales y aumento de T3 y rT3. El tratamiento conlleva soporte nutricional y psiquiátrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Speroff L, Glass Rh, Kase NG. Endocrinología ginecológica e infertilidad. Waverly Hispanica. S.A. Madrid, 2000.
2. Vanrell JA, Calaf J, Balach J, Viscasillas P. Fertilidad y esterilidad humana. Ed. Científicas y Técnicas. Masson-Salvat Medicina 1992.
3. González Merlo J. Ginecología. Salvat Editores, S.A. 1993.
4. Berek JS. Ginecología de Novak. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 1995.
5. Balach Cortina J. Manual práctico de Hormonoterapia Ginecológica. Edika Med 1992.
6. Documentos consenso SEGO (protocolo 40). Amenorrea hipotalámica e hipofisaria.

9 Hiperprolactinemia. Prolactinoma

Protocolo clínico y terapéutico

J. J. Escribano, G. Rodea y M. A. Manzanares

Introducción

La prolactina (PRL) es una hormona de naturaleza proteica que se sintetiza en las células lactotropas de la adenohipófisis y cuya función primordial es la producción de leche durante la lactancia materna. Está regulada negativamente por la dopamina (DA), sintetizada en el sistema neuronal tubero-infundibular del núcleo arcuato del hipotálamo. Este sistema neuronal descarga las moléculas de DA en la eminencia media al sistema portal hipotalámico, mediante el cual llegan a los receptores de las células lactotropas hipofisarias. El ensamblaje con el receptor origina la inhibición de la liberación de PRL y detiene la neosíntesis de la hormona. Para mantener los niveles de PRL permanentemente inhibidos existe un feed-back positivo entre los incrementos de prolactina y el sistema tubero infundibular, que tiende a disminuirlos.

Definición

La hiperprolactinemia (HPL) se define como el incremento no fisiológico de la concentración plasmática de PRL por encima de los valores normales (generalmente 8-20 ng/ml). El síndrome amenorrea-galactorrea consta de amenorrea hipogonadotropa hipoes-trogénica e hiperprolactinemia, acompañado en el 50% de los casos de galactorrea uni o bilateral, infrecuentemente espontánea. La

alteración en los mecanismos de control de la PRL o una excesiva estimulación de las células lactotropas desencadenará la HPL.

Clasificación

Desde un punto de vista etiopatogénico se distinguen varias clases de HPL:

- **YATRÓGENA.** Originada por fármacos antidopaminérgicos como los antieméticos (metoclopramida), sedantes centrales (sulpiride), antidepresivos tricíclicos, etc., que antagonizan la acción de la dopamina en el receptor.
- **FUNCIONAL.** Sin causa conocida aparente. Quizá en el 50% de los casos se debe a una tumoración de la hipófisis no detectada. En el resto de los casos se piensa en un déficit primario de dopamina en el hipotálamo, o en factores que pueden dificultar su llegada a la hipófisis, tales como la silla turca vacía, en la que la invaginación de la aracnoides dentro del espacio sellar desplaza el tallo hipofisario, impidiendo el alcance de DA a las células lactotropas. Los craneofaringiomas, tumores no secretores de PRL, de igual modo comprometen el flujo de DA, originando HPL secundaria.
- **TUMORAL.** Tumores hipofisarios secretores de PRL, en general de crecimiento potencial lento, benignos, aunque en ocasiones pueden invadir el seno esfenoidal o comprimir, a través del diafragma sellar, el quiasma óptico. Según su tamaño sea superior o inferior a 10 mm se denominan macro o micro. No responden en general a los niveles portales de DA, por incremento del feed-back tubero-infundibular. Puede que la DA no sea capaz de llegar a partes de la adenohipófisis por alteraciones vasculares o porque no existen suficientes receptores en las células lactotropas tumorales, aspecto este no demostrado. Casi todos los tumores responden a la administración exógena de dopaminérgicos. En la actualidad se cree que la aparición de un prolactinoma se debe a la alteración de factores locales de regulación del creci-

miento y que los estrógenos pueden tener un papel en esta alteración.

- REFLEJA. Poco frecuente. Originada por hiperestimulación del arco reflejo mama-hipófisis, desencadenado por la excitación de las vías aferentes del reflejo de succión (cirugía costal, cicatrices, etc.).
- HIPOTIROIDISMO. La TRH, factor estimulante de la TSH de la hipófisis, también estimula la producción de PRL al unirse a un receptor propio en la membrana celular lactotropa. En consecuencia, los hipotiroidismos secundarios a fallo del tiroides o de la hipófisis, originan un exceso compensador de TRH y por ello de PRL, que desencadena un cuadro de amenorrea, reversible con la corrección del fallo tiroideo.

Amenorrea hiperprolactinémica

El aumento anormal de PRL (> 40 ng/ml) conlleva alteraciones disfuncionales ováricas, acortamiento del ciclo por fases lúteas inadecuadas y finalmente anovulación crónica y amenorrea. Aparece galactorrea en la mitad de los casos. Los ovarios no son los culpables de la alteración (se puede inducir la ovulación con gonadotrofinas), ni la hipófisis afectada por una tumoración (excepto en raros casos de prolactinomas gigantes) es responsable del proceso. Es la alteración en el regulador hipotalámico (eminencia media), secretor de GnRH, que está inhibido, la causa de la anovulación. La explicación parece ser un hipertono dopaminérgico a nivel tubero-infundibular, secundario al mecanismo de feed-back positivo que ejerce la PRL. Esta HPL origina una inhibición axonal de producción de GnRH, fallo en la producción de gonadotrofinas hipofisarias y por ello anovulación crónica. El resultado es un hipogonadismo hipogonadotrofo. Este hipoestrogenismo, a largo plazo puede originar involución de genitales o déficits de masa ósea.

Clínica

Independiente de la causa de la HPL, se manifiesta clínicamente en forma de alteración menstrual (desde oligo o polimenor-

rreas hasta amenorrea) y galactorrea. Sin embargo no todos los casos se acompañan de alteraciones menstruales (70%). Ello es debido a que existe una adecuada correlación entre los niveles plasmáticos de PRL y las anomalías del ciclo. Las HPL leves (< 30 ng/ml) presentan normalidad menstrual, las moderadas (30-60 ng/ml) cursan con fases lúteas insuficientes y casi la totalidad de las graves (> 70 ng/ml) presentan anovulación y amenorrea.

La galactorrea se consideraba síntoma común a todos los casos de HPL. Hoy se sabe que sólo aparece en el 50% de los casos, debido a que la mama precisa de la acción estrogénica y gestágena para iniciar la lactogénesis. Considerando la anovulación por HPL hipostrogénica, junto con el déficit de progesterona que existe, puede que, independiente de los valores de PRL, la mama no responda a su estímulo.

Ante la existencia de alteración menstrual de origen funcional deberá descartarse una HPL independientemente de la presencia o no de galactorrea.

Diagnóstico

Se basa en la correcta determinación de los valores séricos elevados de PRL. Sin embargo, tanto la detección como la interpretación de los resultados siempre es motivo de controversia, condicionada por la particular dinámica de producción y secreción hormonal, las condiciones basales de la paciente a la hora de la muestra, la heterogeneidad de la molécula y el tipo de inmunoanálisis utilizado para su determinación.

A la historia clínica correcta se une la labor de despistaje de factores como amenorrea y/o galactorrea, embarazo, fármacos, antecedentes de cirugía torácica y enfermedades generales graves que pueden cursar con HPL.

Las situaciones fisiológicas (embarazo, lactancia o durante el sueño) originan una inestabilidad en las concentraciones de PRL, con incrementos relevantes en plasma. Otras situaciones como la ingesta de alimentos ricos en proteínas y grasas, el estrés físico y emocional y la palpación y/o succión de las mamas condicionan una hipersecreción. Sería aconsejable la determinación analítica después

de un mínimo intervalo (60') desde el momento del despertar, en ayunas y sin exploración previa de mamas. En pacientes sensibles es posible que el estrés de la punción provoque una elevación transitoria de las cifras, por lo que la extracción de sangre se puede realizar 20-30 minutos después de la punción. Sin embargo numerosos estudios indican que este método sólo representa un mayor coste, molestia para la paciente y no mejora la sensibilidad y especificidad del mismo.

Los pasos en el proceso diagnóstico son:

1. *Comprobación de HPL* por determinación en plasma.
2. *Determinaciones hormonales generales (TSH, FSH, LH, E2)* para confirmar el hipoenstrogenismo hipogonadotropo y descartar otras alteraciones hormonales.
3. *Estudio radiológico de la hipófisis en la silla turca.* Ha evolucionado de forma espectacular en los últimos años. En la actualidad, con la aparición primero de la tomografía computarizada (TC) y después de la resonancia magnética (RM), las técnicas radiológicas convencionales (radiografía simple de silla turca, frente y perfil, con estudio de características del sistema óseo y del seno esfenoidal) han quedado obsoletas para el despistaje de patología hipofisaria.

La TC de silla turca se considera en general como una técnica poco sensible para el diagnóstico de microadenomas, pero permite descartar la presencia de macroadenomas. Es adecuada para el despistaje de la patología hipofisaria junto a la historia clínica y la analítica, siempre que no sea imprescindible la identificación directa del microadenoma (casos de tratamiento médico).

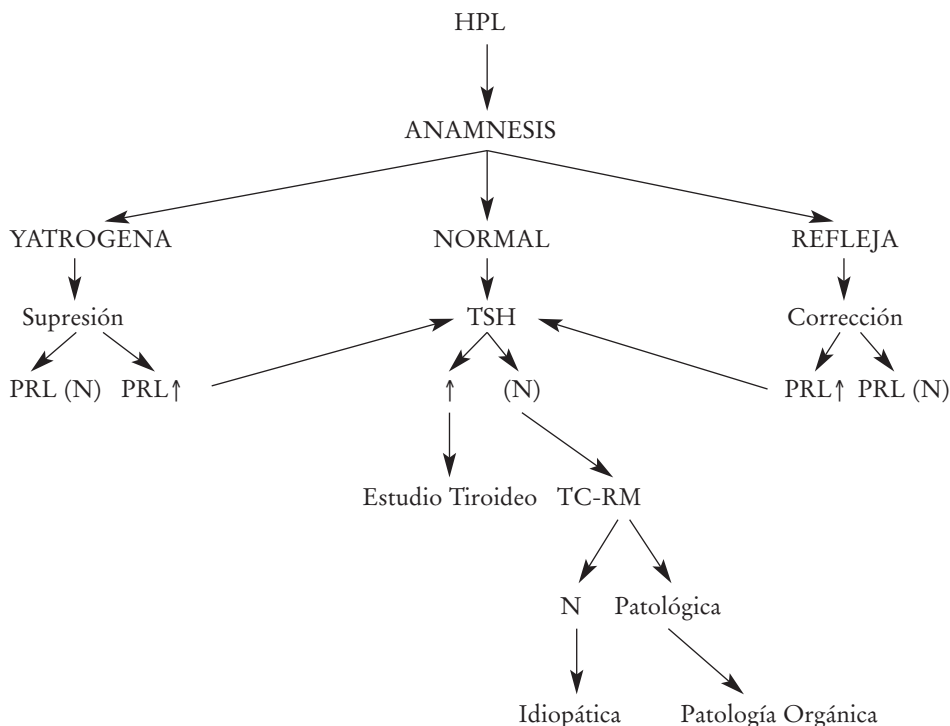
La RM, debido a su mayor capacidad de contraste, detección de tejidos blandos, a la posibilidad de obtener cortes en cualquier dirección y no verse afectada por las estructuras óseas, mejora las posibilidades diagnósticas. En algunas series la sensibilidad de la RM dobla a la del TC en el diagnóstico de microadenomas con una excelente correlación en cuanto a tamaño y localización con la cirugía. Otras ventajas son la ausencia de radiaciones ionizantes, mayor seguridad de los contrastes paramagnéticos frente a los iodados y mayor comodidad para la paciente.

4. En caso de tumoración hipofisaria, se debe estudiar el *fondo de ojo y realizar una campimetría* para descartar la afectación del quiasma óptico por compresión.

En la actualidad *no existe ningún test dinámico* de supresión (DA)–estimulación (TRH) de PRL con ventajas diagnósticas, por lo que no deben ser incluidos en el sistema diagnóstico.

La etiología más frecuente de la hiperprolactinemia es la *yatrogénica*, secundaria a la ingesta de fármacos que alteran el sistema de regulación negativo de la dopamina, interfiriendo en la síntesis y liberación, destruyendo los depósitos de reserva, bloqueando la fijación al receptor y alterando las acciones post-receptor de la misma.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.



La hiperprolactinemia refleja se origina por estímulo anómalo del arco reflejo que existe entre la mama y la hipófisis, vía neuronas aferentes de la médula. Activan este reflejo las lesiones torácicas, las cicatrices dolorosas postcirugía mamaria, las fracturas costales con lesión en nervios intercostales, el herpes zoster, las quemaduras o las lesiones medulares.

El hipotiroidismo primario se asocia en un 10-40% a HPL de carácter leve. Otras causas de HPL son las enfermedades renales que precisen diálisis, las enfermedades hepáticas avanzadas, la insuficiencia adrenal, el estrés crónico, el atletismo de alta competición o los estados hiperandrogénicos (síndrome de ovarios poliquísticos o formas parciales de hiperplasia suprarrenal congénita).

De forma excepcional se considera la HPL producida por la secreción ectópica de un tumor extrahipofisario por restos embriológicos de la hipófisis o bien procedente de tumores pulmonares secretores de prolactina.

Tratamiento

Existen dos alternativas de tratamiento para las causas tumorales, médica o quirúrgica, mientras que en casos de HPL funcional el tratamiento farmacológico resulta de elección.

Médico

Utilización de fármacos dopaminérgicos estimulantes del receptor postsináptico de la célula lactotropa para disminuir niveles de PRL plasmática. Intentamos sustituir el freno dopaminérgico hipotalámico, mediante el aumento de la oferta de precursores de DA, modificando su recambio o, por la administración de sustancias estructuralmente parecidas. Estos fármacos inhibidores de la secreción de PRL son derivados ergolínicos, procedentes de derivados de las clavinas (metergolina), derivados amídicos del ácido lisérgico (bromocriptina y cabergolina) o derivados amino-ergolínicos (lisuride) y otros no ergolínicos (quinagolide). *La cabergolina ha demostrado un perfil mejor de efectos secundarios, que unido a su fácil dosificación, hacen de ella el fármaco de primera elección.*

Los efectos del tratamiento médico son la corrección de los niveles de PRL (80%) y normalización de la función ovárica (posibilidad de embarazo en los tres primeros meses de terapéutica), y antitumoral, al reducir los adenomas por contracción del volumen celular y por desaparición celular por efecto antimitótico (efectos reversibles al suspender la medicación).

Fármacos

Cabergolina. Alta especificidad por los receptores DA2 y con una vida media prolongada. Fácil posología (0,25-3 mg/semana). Con dosis de 1 mg dos veces por semana se consiguen reducciones de casi el 95% de pacientes con HPL y reducción del volumen tumoral, con un período de remisión más largo. Los riesgos de aborto espontáneo o malformación congénita en casos de gestación no son diferentes a la población control.

Bromocriptina. De primera elección hasta la introducción de la cabergolina. Vida media más corta. Las dosis oscilan entre 5-15 mg/d para adenomas y 5-10 mg/d para los casos funcionales, reduciendo los niveles de PRL hasta la normalidad en el 85% de los casos. De reciente aparición es la forma inyectable de depósito y la oral de liberación lenta, que mejoran la tolerancia y la efectividad.

Lisuride. Mayor potencia que la bromocriptina y de posología entre 0,2-0,6 mg/d.

Quinagolide. De reciente aparición, a dosis de 75 mcrog/d, comparable a la cabergolina, pero con el inconveniente de su administración diaria y mayores efectos secundarios.

Quirúrgico

Este tipo de tratamiento como alternativa a la opción farmacológica en casos tumorales, ha ganado en efectividad por las mejoras en las técnicas de abordaje de la silla turca (transesfenoidal) y los menores efectos secundarios y complicaciones. Los mejores éxitos se consiguen en caso de microprolactinomas o macroprolactinomas sin extensión suprasellar y en ausencia de invasión del seno esfenoidal. A pesar de todo, se han publicado hasta un 35% de casos de recidiva a los 5 años.

Pautas de actuación

Etiología funcional sin deseo de gestación

Dopaminérgicos y anticoncepción no hormonal. Posibilidad de controles seriados analíticos de la HPL. La cabergolina es de elección.

Etiología funcional con deseo gestacional

Inducción de la ovulación con dopaminérgicos. Parece que el perfil de seguridad teratogénica con bromocriptina es seguro y resulta de elección. La cabergolina parece encaminarse en la misma vía pero debido al escaso número de embarazos comunicados con su utilización, es aconsejable no utilizarla de momento. Como alternativa utilizaremos la bomba pulsátil de GnRH y la estimulación ovárica con gonadotrofinas (los ovarios son normales en este tipo de pacientes).

Etiología tumoral sin deseo de gestación

Podremos optar por el tratamiento médico, que consigue una reducción rápida de los niveles de PRL y del volumen tumoral, aunque vuelve a los valores patológicos una vez suprimido el fármaco. Como recomendaciones valoraremos el diagnóstico diferencial con el craneofaringioma, la benignidad y no agresividad del tumor, ausencia de invasión y deseo de la paciente por esta opción. Recomendaremos anticoncepción no hormonal. De elección la cabergolina.

En principio, después de un primer intento fallido de la corrección farmacológica en casos de microadenoma, o en casos de macroprolactinomas con extensión supraselar o invasión del seno esfenoidal, podremos utilizar como primera opción la cirugía. Se recomienda, no obstante, iniciar siempre la terapia dopaminérgica por la posible facilitación del abordaje quirúrgico.

Etiología tumoral con deseo gestacional

Posibilidad de los dos tipos de terapia, a discutir con la paciente. Precisamos la confirmación exacta del prolactinoma, de su

no agresividad ni crecimiento supraselar. Podremos intentar una primera fase de tratamiento médico y permitir el embarazo si conseguimos una respuesta rápida y espectacular de la tumoración, valorando según esto el planteamiento quirúrgico. Asociaremos dopaminérgicos en casos de cirugía incompleta.

La medicación deberá suspenderse en el momento de la confirmación del embarazo, aunque en caso necesario se puede utilizar bromocriptina durante el mismo por la ausencia de malformaciones fetales asociadas. Para valorar la posible clínica de invasión supraselar, sospechar de la cefalea de aparición rápida y en caso de duda efectuar RM/TC. En casos de compresión es posible añadir bromocriptina a dosis elevadas para hacer eliminar los síntomas. No está desaconsejada la lactancia materna por miedo al empeoramiento de un prolactinoma existente. Después del puerperio suele elevarse el nivel de PRL a valores previos, precisando de tratamiento médico adecuado. Las pacientes intervenidas con éxito deben someterse a control estricto por la posibilidad de recidivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44:449-54.
2. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las hiperprolactinemias. XXIV Congreso Nacional de la SEGO. Marbella 12 de Junio 1997.
3. Endocrinología ginecológica e infertilidad. Speroff L, Glass RH, Kase NG (Eds). Lippincot, Williams & Wilkins, 1999.
4. Ferrari CI, Abas R, Bevan JS et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergolina: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol* 1997;46:409-13.
5. Tolis G, Stefannis C, Mountokalakis T, Labrie F. Prolactin and prolactinomas (Eds). Raven Press. New York, 1983.
6. Hiperprolactinemia. Prolactinoma. Cabero A. Protocolo 69 de la SEGO. Octubre 2000.
7. Calaf J, Rodríguez J. Exploración bioquímica del eje hipotálamo hipofisario ovárico. En: González Sastre F (Ed). Bioquímica clínica. Barcelona: De Baranova SA, 1994:454-81.

10 Hiperandrogenismos

Evaluación diagnóstica y terapéutica

B. Acevedo, I. Pérez y J. J. Escribano

Introducción

El hiperandrogenismo es una situación patológica donde existe un exceso de andrógenos producido por diferentes causas. El principal motivo de consulta suelen ser las manifestaciones cutáneas (hirsutismo, acné, piel grasa, etc.) y la anovulación (alteraciones menstruales, infertilidad).

El aumento de pilosidad puede ser de tres tipos:

- *Hipertrichosis*: aumento de pilosidad en zonas habituales de implantación. Se manifiesta en las extremidades, la mayoría de las veces es familiar y afecta, sobre todo, a mujeres morenas. Nunca es debido a un hiperandrogenismo.
- *Hirsutismo*: aumento del vello corporal en zonas de implantación poco habituales (barba, bigote, patillas, línea alba, periné, surco intermamario, zona periareolar, zona superior y posterior de muslos, espalda). Es un marcador sensible de la actividad androgénica, el primero en aparecer, seguido en frecuencia de acné, seborrea y alteraciones menstruales.
- *Virilización*: forma severa de androgenización femenina: clitoromegalia, voz ronca, calvicie, aumento de la masa muscular de distribución masculina y signos de desfeminización como la disminución del volumen de las mamas y las alteraciones graves del ciclo menstrual.

Las diferentes causas de hiperandrogenismos presentan un espectro clínico similar y por tanto, requieren marcadores específicos que nos permita identificar cada etiología.

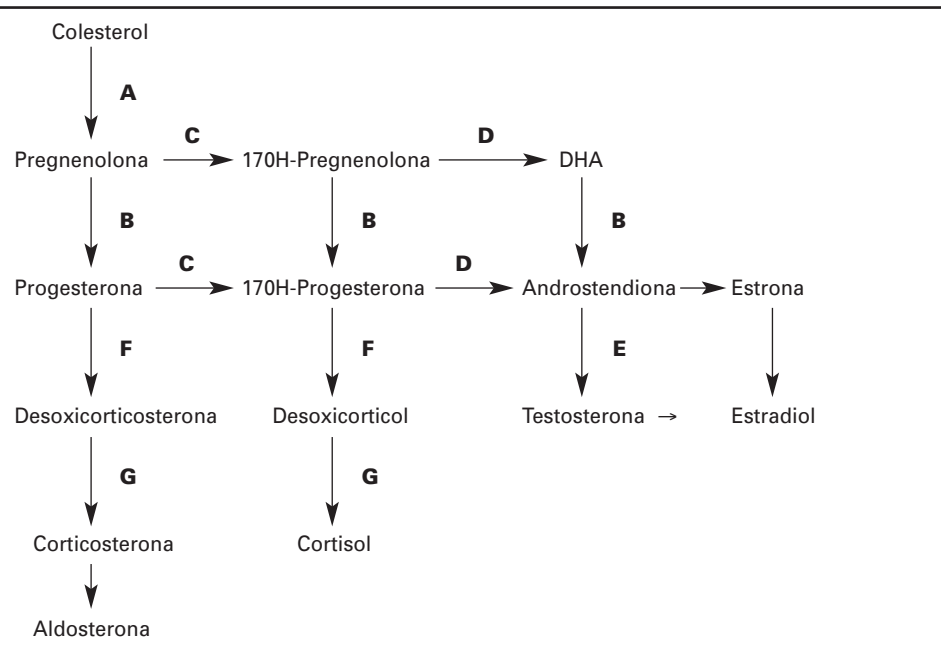
Fisiología de los andrógenos

Síntesis

Los andrógenos son moléculas esteroideas, cuyo núcleo básico es el anillo de ciclopentanoperhidrofenantreno, sintetizados a partir de colesterol (tabla I).

En la mujer normal, los andrógenos se sintetizan en el ovario, corteza suprarrenal a nivel de la zona reticular y en órganos capaces de realizar la conversión periférica de los andrógenos (tejido adiposo, hígado y mamas).

Tabla I. Esteroidogénesis



A: 20-OH/22-OH/20,22-desmolasa. B: 3beta-deshidrogenasa. C: 17-hidroxilasa. D: 17,20-desmolasa. E: 17-ceto-reductasa. F: 21-hidroxilasa. G: 11 beta-hidroxilasa.

La vía esteroidogénica es común al ovario y a la glándula adrenal pero existen peculiaridades en cada caso. Así, las glándulas suprarrenales producen más dehidroepiandrosterona (DHEA); la sulfato-dehidroepiandrosterona (SDHEA) es exclusivamente suprarrenal y es por tanto, un indicador para la detección de tumores suprarrenales. Por otra parte, el ovario tiene una mayor producción de androstendiona; la testosterona y la 17 hidroxiprogesterona (17 OHP) tienen un origen mixto.

En el ovario, la LH se une a su receptor de la célula teca produciendo andrógenos que son aromatizados en la célula granulosa a estrógenos bajo el estímulo de la FSH. La respuesta a la LH se puede modificar por diferentes factores: insulina, IGF-1, factores paracrinos,... Por tanto, cualquier alteración en el equilibrio de estas dos células puede dar lugar a un hiperandrogenismo (exceso de LH o defecto de FSH).

Transporte

En el plasma, los andrógenos circulan en forma libre —que es la forma activa— en mínima cantidad (1%); la mayor parte (75%) es transportada por una globulina llamada SHBG sintetizada en el hígado. La SHBG actúa a modo de reservorio de andrógenos y sus niveles se modulan según la relación estrógenos/andrógenos, ya que los estrógenos estimulan su síntesis y los andrógenos producen el efecto contrario. Aproximadamente un 20% de los andrógenos son transportados por la albúmina.

La testosterona es el principal andrógeno circulante y el único unido a la SHBG. La testosterona libre penetra en la célula y se convierte en dehidrotestosterona (DHT). La androstendiona ejerce su acción por conversión periférica a testosterona o dehidrotestosterona. La SDHEA no circula unida a proteínas.

Mecanismo de acción

La forma libre de los andrógenos se une al receptor citoplásmico en forma de testosterona o de hidrottestosterona; ésta última se obtiene por conversión intracelular a partir de testosterona mediante la enzima 5-alfa-reductasa.

El complejo receptor-andrógeno pasa al núcleo de la célula y estimula la producción de RNA mensajero y así, la síntesis de proteínas. La DHT tiene mayor afinidad por el receptor.

Los andrógenos más potentes son la testosterona y la DHT; la androstendiona, DHEA y SDHEA son andrógenos débiles.

Causas de hiperandrogenismo

1. Ováricas

- *Síndrome de ovario poliquístico SOP* (Stein-Leventhal): constituye una de las causas más frecuentes de hirsutismo junto con el hirsutismo idiopático (90% de los casos). Cursa además, con obesidad, amenorrea y esterilidad. La etiología no es bien conocida y la clínica es muy polimorfa. Asocia con frecuencia resistencia a la insulina y acantosis nigricans. Presenta un aumento de testosterona y androstendiona, así como una relación LH/FSH >2.5-3. Ecográficamente existe un aumento bilateral de los ovarios con múltiples folículos.
- *Hipertecosis ovárica*: Hiperplasia del estroma ovárico con gran luteinización y células lipoideas. Es una entidad clínica intermedia entre el SOP y los tumores ováricos secretores. Los andrógenos suelen estar más elevados que en el SOP y puede ser difícil el diagnóstico diferencial con un tumor ovárico. El diagnóstico definitivo es histológico.
- *Tumores ováricos productores de andrógenos*: son raros y representan menos del 10% de todos los tumores ováricos. El más frecuente es el *tumor de células de Sertoli-Leydig* que constituye el 1% de los tumores ováricos. Suele presentarse en mujeres jóvenes, entre 20 y 40 años y generalmente es palpable.

El *gonadoblastoma* es un tumor mixto muy poco habitual. Se da en gonadas disgenéticas y un 50% de los casos son malignos. Los *tumores de la teca y de la granulosa*, aunque generalmente producen estrógenos, también pueden sintetizar andrógenos; suelen aparecer tras la menopausia (50%) y son malignos en el 10-20% de los casos.

Tabla II. Clasificación de los estados hiperandrogénicos

CON ANDRÓGENOS ELEVADOS

1. ORIGEN OVÁRICO

- Tumores ováricos funcionantes
Androblastoma
Gonadoblastoma
Tumor de células lipídicas
Tumor de células del hilio
Luteoma gravídico
Tumor con estroma funcionante
- Síndrome de ovario poliquístico
- Síndrome de resistencia a la insulina

2. ORIGEN SUPRARRENAL

- Tumor productor de andrógenos
- Síndrome de Cushing
- Hiperplasia suprarrenal congénita

3. ESTADOS INTERSEXUALES

- Disgenesia gonadal mixta
- Hermafroditismo verdadero
- Síndrome de insensibilidad a los andrógenos
- Déficit enzimáticos (5 alfa reductasa, 17 cetoreductasa, 3 beta hidroxisteroide DH).

4. SECUNDARIAS

- Obesidad
- Inducido por fármacos
- Ligado a otras enfermedades (hiperprolactinemia, hipotiroidismo,...)

CON ANDRÓGENOS NORMALES

1. HIRSUTISMO IDIOPÁTICO

2. CAUSAS PERIFÉRICAS

- Hiperfunción de 5 alfa reductasa
- Déficit de SHBG

3. ESTADOS INTERSEXUALES

- Anorquia congénita
- Síndrome de Turner y virilización
- Por hormonas exógenas en la gestación
- Secreción de LH estructuralmente anómala
- Receptor de LH anómala
- Déficits enzimáticos (17 hidroxilasa, 20 hidroxilasa, 22 hidroxilasa, 20,22 desmolasa)

4. SECUNDARIAS: LIGADAS A OTRAS ENFERMEDADES

En general, estos tumores deben sospecharse ante un cuadro de virilización rápidamente progresiva, con niveles elevados de testosterona y androstendiona y cifras normales de SDHEA. Las gonadotropinas pueden ser normales o algo disminuidas. La ecografía vaginal y la RNM son más sensibles que el TAC para el diagnóstico, ya que permiten la detección de tumores pequeños.

2. Suprarrenales

- *Hiperplasia suprarrenal congénita*: existe una producción elevada de andrógenos por parte de la corteza suprarrenal. El exceso de andrógenos provoca la fusión de los pliegues labioescrotales, el aumento del tamaño del clítoris y cambios anatómicos en uretra y vagina. La magnitud de los cambios depende del tiempo de exposición, la cantidad y el inicio de la acción de los andrógenos.

El útero, las trompas y el tercio superior de la vagina son normales. No se afecta la diferenciación de los genitales internos porque éstos están completamente formados a las 10 semanas de gestación y la función de la corteza suprarrenal no es significativa hasta la 10-12 semanas. En cambio, los genitales externos no se completan hasta las 20 semanas y el aumento de andrógenos puede provocar masculinización de los mismos.

El *déficit de 21-hidroxilasa* es el más común (95%) y también una de las alteraciones congénitas más frecuentes. Se considera la causa endocrina más común de muerte neonatal y la causa más frecuente de ambigüedad sexual. Se hereda de forma autosómica recesiva y puede estar asociada a ciertos antígenos de histocompatibilidad. Se produce un déficit de cortisol y mineralocorticoides y un exceso de precursores (pregnenolona, 17 OH progesterona, DHEA, androstendiona) que se traduce en una virilización intraútero del feto femenino (pseudohermafroditismo femenino) y en una seudopubertad precoz con aceleración del crecimiento y macrogenitosomía en el varón. El exceso de andrógenos se manifiesta intraútero, al nacimiento o más tarde.

Existen 3 formas clínicas:

- La *forma pierde-sal* o forma neonatal severa produce masculinización en el feto hembra. El grado de bloqueo mineralocorticoide es mayor provocando un cuadro de insuficiencia suprarrenal aguda tras la segunda semana de vida. El diagnóstico prenatal se consigue mediante la determinación de 17-OH-progesterona en líquido amniótico y permite el

tratamiento a la madre con corticoides para evitar las alteraciones fetales anteriormente descritas.

- La *forma virilizante simple neonatal*, menos severa.
- La *forma de comienzo tardío*, que es junto con el SOP y el hirsutismo idiopático, una de las causas más frecuentes de hirsutismo. Se manifiesta en la pubertad y cursa con alteraciones menstruales, acné, hirsutismo, etc. El diagnóstico se establece tras la confirmación de niveles elevados de 17-OH-progesterona basal o tras estímulo con ACTH así como por aumento moderado de testosterona, androstendiona y DHEA. Existe una forma críptica con las mismas alteraciones hormonales pero sin manifestaciones clínicas.

El *déficit de 11-beta-hidroxilasa* supone el 5% de las hiperplasias suprarrenales congénitas. Existe un aumento de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona (actividad mineralocorticoide) provocando un cuadro de virilización que se puede acompañar de hipertensión, con supresión de aldosterona y de la actividad de la renina plasmática.

El *déficit de 3-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa* es excepcional. Cursa con virilización e insuficiencia suprarrenal aguda temprana.

- *Tumores suprarrenales productores de andrógenos*: son raros y a menudo malignos. Son más frecuentes en niños y adultos jóvenes y son excepcionales después de la menopausia. Raramente secretan sólo andrógenos, sino que suelen producir también cortisol y aldosterona. El signo de alarma es la aparición brusca de un hirsutismo generalizado intenso. En cuanto al diagnóstico se basa fundamentalmente en la elevación de la SDHEA por encima de 20 micromol/l. Los test dinámicos no son útiles en la detección de estos tumores ya que actúan de forma autónoma y no responden a test de estimulación (ACTH) ni de frenado (dexametasona). También son de gran ayuda las técnicas de imagen como la ecografía y el TAC. El tratamiento es quirúrgico.

- *Síndrome de Cushing*: aparece hirsutismo dependiente de andrógenos debido a la producción de ACTH por un tumor situado en la hipófisis o fuera de ella. Se debe sospechar ante la asociación de obesidad central, hipertensión arterial, estrías rosadas, intolerancia a la glucosa, cara de luna llena, osteoporosis y debilidad de músculos proximales. Raramente el hirsutismo se presenta aislado. El mejor criterio diagnóstico es la elevación de cortisol libre urinario (si es mayor de 300 microg/24 horas resulta casi patognomónico; si está entre 60 y 300 microg/24 h. se debe realizar un test de frenado con dexametasona). El tratamiento estará en función del diagnóstico etiológico.

3. *Mixtas*

Por ejemplo, SOP asociado a hiperfunción adrenal.

4. *Otras causas*

- Endocrinopatías
 - *Hiperprolactinemia*: puede producir hiperandrogenismo por estímulo de la glándula suprarrenal, con una elevación de SDHEA (algunos autores niegan esta posibilidad). Podemos encontrar hiperprolactinemia en un 20-30% de pacientes con SOP.
 - *Hiperinsulinismo*: ocasiona un estímulo de la producción de andrógenos por el estroma ovárico. Un 35-60% de las pacientes con SOP presentan resistencia a la insulina. Los niveles elevados de LH e insulina actúan sinérgicamente aumentando el tamaño de los ovarios, la secreción androgénica y la formación de quistes.
 - *Obesidad*: se debe al incremento de la conversión periférica en el tejido adiposo así como al aumento de la sensibilidad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que resulta en un exceso de cortisol seguido de un aumento de la producción de andrógenos.
 - *Otras: acromegalia, hipotiroidismo, etc.*
- Fármacos: es necesario distinguir entre los fármacos que

producen un verdadero hirsutismo, por tener actividad androgénica como los anabolizantes o bien por provocar aumento de la síntesis endógena como el ACTH, de aquellos fármacos que producen un aumento generalizado del pelo sin actividad androgénica como la ciclosporina, difenilhidantoínas, diazóxido, verapamil, penicilamina y minoxidil.

5. *Hirsutismo idiopático*

Se caracteriza por la presencia de hirsutismo de forma progresiva durante el período postpuberal y la existencia de antecedentes familiares con ausencia de anomalías en el exploración, en las determinaciones hormonales y en la ecografía. Presentan ciclos menstruales regulares y ovulatorios. Puede deberse a un aumento de la sensibilidad del receptor del folículo pilosebáceo a los andrógenos. Suele diagnosticarse tras excluir otras causas de hiperandrogenismo.

Evaluación diagnóstica

- *Anamnesis.* Tiene interés conocer el momento de inicio de los síntomas y la velocidad de progresión, los antecedentes familiares, los síntomas asociados, la presencia o no de alteraciones menstruales y la toma de fármacos, entre otros, para poder establecer de forma orientativa el origen del problema.
- *Exploración física.* En primer lugar habrá que constatar la existencia de vello en zonas andrógenodependientes y cuantificarlo. Un método objetivo para valorar el grado de hirsutismo es la utilización de la clasificación de Ferriman y Gallway (tabla III), que incluye 9 zonas corporales, a cada una de las cuales le da una puntuación de 0 a 4, según el examinador considere que la cantidad de vello es nula(0) o intensa(4). Se considera patológica una puntuación superior a 8. Otra tabla, menos utilizada, es la de Bardin y Lipsett, que evalúa sólo tres zonas: labio superior, mentón y carrillos, dándoles una puntuación que varía de 0(ausencia) a 1(presencia).

Tabla III. Clasificación de Ferriman y Galway

LOCALIZACIÓN	VALOR	DEFINICIÓN
Labio superior	1	algunos pelos en márgenes externos
	2	bigote en márgenes externos
	3	bigote cerca de la línea media
	4	bigote hasta la línea media
Barbilla	1	algunos pelos débiles
	2	pocos pelos en pequeñas zonas
	3, 4	los pelos cubren toda la barbilla
Tórax	1	vello periareolar
	2	ídem y en la línea media
	3	fusión de ambas áreas
Dorso superior	1	pocos pelos dispersos
	2	más vello, aún disperso
	3, 4	completamente cubierto de vello
Dorso inferior	1	zona pequeña limitada al sacro
	2	con algo de extensión lateral
	3	cubierto en 3/4 partes
	4	totalmente cubierto de vello
Abdomen superior	1	algunos pelos en línea media
	2	línea media poblada de vello
	3, 4	totalmente cubierto de vello
Abdomen inferior	1	algunos pelos en línea alba
	2	línea alba cubierta de pelo
	3	banda ancha en la línea alba
	4	vello cubriendo en V invertida
Brazos	1	vello disperso en 1/4 de superficie
	2	vello en más de 1/4 de superficie
	3, 4	completamente cubierto de vello
Antebrazos	1-4	dorso totalmente cubierto, con 2 grados para vello suave y 2 para fuerte
Muslo	1-4	igual que brazo
Pierna	1-4	igual que antebrazo

En la mayoría de los casos el inicio se produce en la perimenarquia, lentamente progresivo, con leves trastornos menstruales y mínimos signos de virilización. Es importante descartar la presencia de masas abdominales, hipertensión arterial o fenotipo cushingoide, entre otros, que nos puedan sugerir algunas etiologías.

- *Datos de laboratorio.* El fin principal del laboratorio es excluir tumores y aclarar el origen y la gravedad del hirsutismo. Las determinaciones más útiles son: *testosterona total*,

SDHEA y 17 OH progesterona. También se valorará: *PRL, TSH, LH/FSH, testosterona libre, androstendiona, SHBG, ACTH y ocasionalmente 11-desoxicortisol u androstendiolos.* La existencia de cifras de testosterona total muy elevadas (> 200 ng/dl ó >11 nmol/l) sugieren un proceso tumoral. Asimismo, si los niveles plásmaticos de SDHEA superan los 7.000 ng/ml orientan hacia un tumor de origen suprarrenal.

En la hiperplasia suprarrenal congénita existen cifras moderadamente elevadas de testosterona, con cifras elevadas de DHEA y 17 OH progesterona. En el SOP encontramos cifras moderadamente elevadas de testosterona con una relación LH/FSH >1 .

Diferentes situaciones de hiperandrogenismo pueden cursar con una clínica o unos parámetros androgénicos basales similares. Por lo tanto, son necesarias *pruebas dinámicas* que permitan un diagnóstico diferencial. Estos tests dinámicos muchas veces no son necesarios gracias a los progresos de las determinaciones basales y al diagnóstico por imagen (ecografía, TAC y RNM) y lo que intentan es demostrar la autonomía o por el contrario, la hipofisodependencia de un hiperandrogenismo de origen ovárico o suprarrenal.

Un cortisol elevado obliga a hacer un *test de supresión con dexametasona* o a la determinación de un cortisol libre en orina para descartar un síndrome de Cushing. El test consiste en la supresión suprarrenal con dexametasona en pauta rápida (11 mg de DXM por la noche y determinar cortisol por la mañana); si el cortisol es inferior a 6 mcg no es un Cushing, de 6 a 10 poco probable y más de 10 mcg por 100 es un Cushing. Si no existe supresión a baja dosis y la paciente no presenta morfotipo de Cushing, se realizará supresión a dosis altas, TAC y RNM, para descartar un tumor hipofisario o adrenal. Si existe supresión a baja dosis hay que descartar una hiperplasia adrenal congénita o un SOP.

El déficit de 21 alfa OHasa se diagnostica ante la presencia de una 17 alfa OHP > 8 ng/ml; si es <3 no se trata de este déficit y si está entre 3 y 8 hay que efectuar un *test de estimulación de ACTH* (inyectar 25 U de ACTH iv y determinar 17 OHP a los 30 minu-

tos); si la 17 OHP es inferior a 6 ng/ml no se trata de este déficit, si es mayor de 6 ng/ml estamos ante un déficit de 21 alfa OHasa. Si la 17 alfa OHP es normal hay que descartar otros tipos más raros de hiperplasia adrenal congénita.

Finalmente si el estudio hormonal es normal lo catalogaremos de hirsutismo idiopático, habiendo descartado siempre otras causas de hiperandrogenismo.

Hay situaciones que motivan un diagnóstico urgente de la causa del hiperandrogenismo como la sospecha de un Cushing por su mayor morbilidad y por la posibilidad de un carcinoma adrenal, el aumento considerable de la testosterona total sérica que puede deberse a un tumor ovárico o la rápida evolución de los síntomas y severa virilización de probable origen tumoral.

Tratamiento

No existe una única alternativa de tratamiento. Excepto en las causas tumorales, cuyo tratamiento es la cirugía, para el resto de los casos el tratamiento es sintomático y no etiológico y por tanto, las opciones terapéuticas se deben ajustar a las necesidades de cada paciente. Es desalentador por el alto grado de recidivas ya que la mayoría de los hiperandrogenismos son crónicos y si se suspende la terapia, los síntomas reaparecen.

El *tratamiento dietético-preventivo* debe consistir en un ajuste dietético con reducción de la ingesta calórica y de hidratos de carbono, así como con un aumento del ejercicio físico. Ambas medidas pueden restaurar la ovulación hasta en un 40% de los casos. La pérdida de peso en la paciente hirsuta y obesa reduce significativamente la insulina y la testosterona libre a la vez que aumenta los niveles de SHBG.

Hablamos a continuación del *tratamiento farmacológico*. Hay que tener en cuenta si la paciente tiene deseo reproductivo o no.

Sin deseo gestacional

Antiandrógenos

1. *Acetato de ciproterona*: es el más utilizado. Compite con la testosterona a nivel del receptor y disminuye la actividad de

- la 5 alfa reductasa. Su mecanismo de acción es múltiple a nivel de piel y de ovario. Es un progestágeno que se administra a dosis de 25-100 mg/día asociado a estrógenos formando parte de un contraceptivo.
2. *Espironolactona*: es un antagonista puro de la aldosterona; tiene un mecanismo de acción múltiple como el anterior, pero se utiliza poco por producir frecuentes efectos adversos electrolíticos. Se administra a dosis de 50-200 mg/día. Su efecto terapéutico se inicia a los tres meses de comenzar el tratamiento. Es útil en el hirsutismo idiopático y el SOP.
 3. *Flutamida*: es un potente antiandrógeno con propiedades no esteroideas. Su mecanismo de acción también es múltiple y es más eficaz que la espirolactona pero precisa tratamiento estrógeno-progestágeno adicional para mantener el ciclo menstrual. Puede producir daño hepático.
 4. *Ketoconazol*: es un antimicótico que inhibe la síntesis de esteroides suprarrenales y ováricos por su acción sobre la citocromo p450. Se considera un antiandrógeno de 2ª elección por la gran cantidad de efectos secundarios que produce. Precisa dosis elevadas con riesgo de toxicidad hepática.
 5. Análogos de la GnRH: sólo indicados en el hiperandrogenismo de causa ovárica dada su potente acción supresora de la LH. Se utilizan preparados depot (inyectable mensual) durante 3-6 meses, aunque se podrían utilizar más tiempo asociando estrógenos sólo o asociados a gestágenos para contrarrestar el hipoestrogenismo inducido.
 6. Glucocorticoides: indicados en la hiperplasia suprarrenal congénita y en el SOP con participación adrenal. Se pueden asociar a contraceptivos orales en casos indicados.

Anticonceptivos orales

Están indicados en el hirsutismo idiopático y en el SOP. Frenan la secreción de LH y el componente estrogénico aumenta la síntesis hepática de SHBG, disminuyendo la testosterona libre. Los objetivos del tratamiento son lograr un patrón menstrual re-

gular, prevenir el riesgo que supone el estímulo estrogénico continuo sobre el endometrio y la mejoría de los síntomas derivados del hiperandrogenismo. El tratamiento de elección es un anticonceptivo monofásico con acetato de ciproterona o con gestágenos de tercera generación. Se debe informar a la paciente de que los resultados son evidentes pasados 6-12 meses de tratamiento. Si el hirsutismo es grave se puede asociar un antiandrógeno al anticonceptivo.

Con deseo gestacional

- *Citrato de clomifeno*. Es un antiestrógeno con doble acción, a nivel central hipotálamo-hipófisis y a nivel periférico en el ovario. Está indicado en pacientes con SOP. No debe emplearse más de 6 ciclos consecutivos pues la probabilidad de gestación después es muy pequeña. Se debe comenzar con dosis pequeñas (50 mg/día) y complementarse con HCG y progesterona.
- *FSH ultrapurificada o recombinante*. Está indicado en caso de fracaso del clomifeno o si aparecen efectos secundarios frente al mismo. Se complementa con HCG para inducir la ovulación.

Es prudencial realizar una dieta restrictiva durante un período prudencial de al menos 12 meses antes de comenzar un tratamiento inductor de la ovulación, ya que un 50% de estas pacientes quedan embarazadas de forma espontánea.

BIBLIOGRAFÍA

1. López E, Mas S, Pérez M. Hiperandrogenismos. Hirsutismos. Protocolos de la SEGO.
2. Gris JM. Hiperandrogenismos. Evaluación y pauta diagnóstica. En: Ginecología endocrinológica y reproducción humana. Ed. Ergón, 1997:61-70.
3. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Hirsutismo. En: Endocrinología ginecológica e infertilidad. 6ª ed. 2000:523-56.
4. Berek JS, Hillard PA, Adashi EY. Trastornos endocrinos. En: Ginecología de Novak. Ed. McGraw-Hill Interamericana, 1997:833-86.

5. Carlson, JM. Virilización. En: Toma de decisiones en Ginecología. Ed. Friedman. Edika-Med, Barcelona, 1989:64-5.
6. Van der Spuy ZM. Management of hyperandrogenism. *Contemp Rev Obstet Gynaecol* 1992;4:90.
7. Yen SCC. Anovulación crónica causada por trastornos endocrinos periféricos. En: Yen SCC, Jaffe R. Endocrinología de la reproducción. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires 1993:603-4.

Síndrome de ovario poliquístico

I. Pérez, B. Acevedo y J. J. Escribano

La anovulación crónica es un problema frecuente que se presenta con distintas manifestaciones clínicas, como amenorrea, hemorragia disfuncional e hirsutismo. Las consecuencias graves de la anovulación crónica son la esterilidad, el aumento del riesgo del carcinoma de endometrio y, quizá, el de mama. Actualmente también se habla sobre el riesgo aumentado en estas pacientes de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus.

Patogenia de la ovulación

Al principio del ciclo, la liberación pulsátil de GnRH produce un discreto aumento de FSH y algo menos de LH. La FSH estimula el crecimiento y funcionalidad de las células de la granulosa en una cohorte de folículos. Conforme crecen los folículos empieza a aumentar el estradiol sistémico que, además de estimular el crecimiento endometrial, hace descender progresivamente, junto con la inhibina, las cifras de FSH. En los folículos pequeños, con poca actividad aromatasa y ambiente suavemente estrogénico, este descenso de FSH es suficiente para que descienda aún más la aromatización, produciéndose atresia de estos folículos por predominio androgénico. Sólo el folículo mayor, con la máxima cantidad de aromatización y receptores, resiste este descenso de FSH, manteniendo su crecimiento y aumentando, él sólo, los niveles sistémicos de estrógenos.

Estos niveles de estrógenos aumentan hasta desencadenar el pico de LH y de FSH, el primero de los cuales desencadena la ovulación.

Posteriormente, la granulosa se pliega y la LH induce la luteinización del resto folicular, que se carga de lípidos y comienza la producción de progestágenos y su transformación en andrógenos y estrógenos, lo que produce el pico de estrógenos y progestágenos en mitad de la fase secretora. Estos estrógenos inducen progresivamente la luteolisis. Antes de que termine la fase secretora ya empieza el leve aumento de FSH, que estimulará, tras la menstruación, el crecimiento de una nueva cohorte de folículos.

Todo esto está regulado por unos mecanismos de retroalimentación. La secreción de FSH se inhibe progresivamente a medida que aumentan los niveles de estrógenos; en cambio, la LH se suprime de forma máxima con concentraciones bajas de estrógenos y aumenta en respuesta a la elevación mantenida de estradiol.

La disfunción del ciclo puede provenir de defectos en una de las distintas funciones de cada una de estas sustancias, o de la incapacidad para responder a las señales.

CAUSAS DE ANOVULACIÓN

Etiología multifactorial:

- *Defectos centrales:* Alteraciones del eje SNC-hipotálamo-hipofisario.
 - *Defectos unidad H-H* (hipotálamo-hipófisis).
 - Lesiones hipotalámicas (tumores, tuberculosis. etc.).
 - Déficit aislado de GnRH.
 - Secreción inadecuada de prolactina.
 - Sd. Sheehan y apoplejía.
- Defectos celulares y anatómicos (tumores, silla turca vacía, enfermedades autoinmunes).
- *Alteraciones de la interacción SNC-Hipotálamo:*
 - Fisiológicos.
 - Neurofarmacológicos.

- Trastornos psiconeuroendocrinos:
 - Pseudociesis.
 - Sd. del cuerpo lúteo persistente.
 - Anorexia nerviosa.
 - Amenorrea hipotalámica (psicógena, nutricional, ejercicio).
- *Señales de retroalimentación alteradas:*
 - *Pérdida del estímulo de la FSH:*
 - Secreción persistente de estrógenos: Tumor ovárico.
 - Eliminación y metabolismo anormales de estrógenos:
 - Hiper e hipotiroidismo.
 - Enfermedad hepática.
 - Producción extragonadal de estrógenos:
 - Obesidad.
 - Tumor suprarrenal.
 - Hiperplasia suprarrenal congénita.
 - *Falta de estímulo de la LH:*
 - Disgenesia ovárica.
- *Trastornos ováricos locales:*
 - SOP.
 - Menopausia precoz verdadera.
 - Síndrome de insensibilidad ovárica.
 - Endometriosis.
 - Proceso infeccioso.

Tratamiento de la anovulación crónica

En general, en aquellas mujeres que no desean embarazo se tratarán las causas cuando sea posible.

Si desean embarazo se procederá a la inducción de la ovulación. Para esto se las agrupa en tres categorías (OMS):

- Hipogonadismos hipogonadotropos o fallos centrales:
 - Prolactina con valores normales: Gonadotrofinas humanas.
 - Hiperprolactinemia: Bromocriptina.

- Ovulación disfuncional (secreción asincrónica de gonadotrofinas y estrógenos).
 - Citrato de clomifeno.
 - Si hirsutismo con componente suprarrenal asociar dexametasona.
 - Si no se consigue tras 3-6 meses: gonadotrofinas.
- Hipogonadismo hipergonadotrofo o fallo ovárico:
 - FIV con donación de ovocitos.

Síndrome de ovario poliquístico (SOPQ)

Se trata de una anovulación persistente con un espectro de etiologías y manifestaciones clínicas que incluyen resistencia a la insulina con hiperinsulinemia e hiperandrogenismo. Es la forma más característica de hiperandrogenismo funcional ovárico y la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria e hirsutismo. Se asocia a anomalías metabólicas que a largo plazo pueden aumentar el riesgo de DMNID y enfermedades cardiovasculares por dislipemia (disminución del HDL-colesterol). Además, aumenta el riesgo de cáncer de endometrio por anovulación crónica.

Es importante distinguir entre el patrón ecográfico de ovario poliquístico, que aparece tanto en mujeres sintomáticas como sanas (aproximadamente un 20% de las mujeres adultas lo presentan) y el síndrome de ovario poliquístico que añade al aspecto ecográfico síntomas de hiperandrogenismo y/o anovulación. Al igual que son muchas las causas de anovulación también lo son las de los ovarios poliquísticos. Los ovarios poliquísticos característicos aparecen cuando la anovulación persiste durante un período de tiempo indeterminado.

Definición

- Basada en la *clínica*: la diversidad de los cuadros hace imposible el establecimiento de una definición basada únicamente en criterios clínicos.

- Síntomas de *anovulación*: amenorrea u oligomenorrea, infertilidad.
- Síntomas de *hiperandrogenismo*: hirsutismo, acné, alopecia.
- Basada en criterios *bioquímicos*:
 - Cociente LH/FSH $> 2'5$.
 - Andrógenos aumentados.
- Basada en criterios *ecográficos*: Adams y cols. establecieron estos criterios considerados hoy como imprescindibles para el diagnóstico.
 - Más de 10 folículos subcorticales menores de 10 mm en la periferia del ovario (algunos exigen 15 en eco vaginal).
 - Estroma hiperecogénico con aumento de la vascularización.

Mujeres asintomáticas que presenten la ecografía típica pueden convertirse luego en sintomáticas al aumentar de peso.

El SOP se podría definir por la existencia de ovarios con aspecto ecográfico típico más, al menos, un síntoma de hiperandrogenismo o de anovulación.

Fisiopatología

Parece existir un aumento en la frecuencia de pulsos de GnRH liberada por el hipotálamo, por lo que se libera más LH. La LH elevada induce una hiperplasia de la teca de los folículos primordiales, lo cual produce una mayor cantidad de andrógenos locales. Este ambiente androgénico local y la relativa falta de FSH impiden una buena fase folicular, dando lugar a la anovulación. En las células tecales se ha observado un incremento en la actividad del enzima 17-hidroxilasa con una relativa ineficacia de la 17-20 liasa que se ha indicado como causa de muchos casos de hiperandrogenismo ovárico.

Normalmente la mayoría de los andrógenos se metabolizan en el hígado a productos inactivos, pero en el hiperandrogenismo, gran parte de la testosterona y la androstendiona se metabolizan en la piel por la 5 α -reductasa para convertirse en la 5 α -dihidrotestos-

terona (potente andrógeno). El hiperandrogenismo también inhibe la producción de la SHBG (globulinas transportadoras de hormonas sexuales), aumentando así la biodisponibilidad de andrógeno.

Existe un aumento de la aromatización en la grasa periférica de androstendiona a estrona (interrelación con la obesidad), que provoca un estímulo endometrial leve y mantenido. Al no haber ovulaciones ni cuerpos lúteos, no hay progesterona, predominando entonces el estímulo proliferativo. La insulina es una inductora de la actividad aromataasa, cuando este enzima es menos activo la tasa de conversión de andrógenos a estradiol disminuye y por lo tanto, aumenta el nivel circulante de andrógenos. Las pacientes con SOPQ tienen un patrón de secreción de insulina que se parece a los de las pacientes con diabetes no insulínica dependiente, y tienen riesgo aumentado de desarrollar dicha enfermedad.

Hay una creciente aceptación de un origen hereditario del trastorno (autosómico dominante). Se ha implicado al gen de la síntesis de esteroides, el CYP11A y al de la insulina, VNTR. Las diferencias en la expresión de estos genes podrían explicar la heterogeneidad del síndrome.

Clínica

- *Disfunción menstrual*: Se presenta como oligomenorrea con baches amenorreicos (lo más frecuente) y/o como sangrado irregular y profuso (metrorragia disfuncional).
- *Hirsutismo*: No es constante. También puede cursar con alopecia.
- *Acné*.
- *Aumento del riesgo de cáncer de endometrio*: Crecimiento del endometrio sin oposición gestagénica. Está aumentado el riesgo en 3 veces. Se puede hallar cáncer de endometrio en mujeres jóvenes con anovulación. La decisión de realizar una biopsia endometrial no debe depender de la edad de la paciente. El factor crítico es el tiempo de exposición a estrógenos no contrarrestados.
- *Aumento del riesgo de cáncer de mama*: No todos los estudios apoyan esta aseveración.

- *Esterilidad*: También mayor riesgo de abortos espontáneos.
- *Obesidad*: Es el síntoma más inconstante.
- *Aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular*.
- *Aumento del riesgo de diabetes mellitus en pacientes con resistencia a la insulina*: Estas mujeres no sólo tienen mayor riesgo de diabetes no insulino-dependiente, sino que también la enfermedad se inicia aproximadamente 30 años antes que en la población general. En estas pacientes también aumenta la frecuencia de diabetes gestacional. En un estudio con seguimiento a largo plazo, el riesgo de diabetes mellitus de las mujeres anovulatorias con ovario poliquístico fue 5 veces mayor que en los controles de la misma edad. *Es adecuado y, en verdad esencial, monitorizar la tolerancia a la glucosa mediante pruebas periódicas.*
- *Acantosis nigricans*: Se caracteriza por la hiperpigmentación simétrica, vellosa y gris-parda de la piel. Afecta a nuca, axilas e ingles, y se ha asociado a síndromes hiperandrogénicos.

La aceptación del origen hereditario del trastorno señala la importancia de la atención adecuada a la familia, ya que la probabilidad de que las hermanas e hijas de la paciente desarrollen el trastorno es del 50%.

Diagnóstico

- *Clínica*.
- *Determinaciones hormonales*: LH/FSH > 2'5, aumento de testosterona y/o androstendiona (alteración hormonal más constante), elevación de la sulfato deshidroepiandrostendiona – DHEAS- (1/3 de las pacientes).
- *Ecografía* (ver en definición).

Tratamiento

Objetivos

- *Disminución de peso*: Un índice de masa corporal < 27 es un objetivo que se correlaciona con una mejoría de la función

menstrual y una buena posibilidad de lograr un embarazo. Sólo es necesario un pequeño porcentaje de pérdida de peso (5-10%) para lograr un efecto beneficioso sobre la resistencia a la insulina y la función hemodinámica cardiovascular.

- Tratamiento de los síntomas.
- Prevención de las secuelas.
- Tratamiento de la infertilidad.

El tratamiento depende del deseo o no deseo de gestación.

CON DESEO GESTACIONAL

El fármaco de primera elección es el citrato de clomifeno. En pacientes que no responden, el siguiente escalón es la terapia con FSH en pauta lenta. La supresión previa con agonistas de la GnRH con posterior empleo de gonadotrofinas es una alternativa válida y proporciona mayores tasas de embarazo. Cuando existe elevación intensa del DHEAS se pueden asociar corticoides al tratamiento anterior, y bromocriptina si hay un aumento de prolactina.

Durante un tiempo, la resección en cuña bilateral del ovario fue un tratamiento clásico del SOPQ, que conseguía la normalización de los ciclos, gestaciones y aumento de las tasas de respuesta a la inducción de la ovulación. Fue abandonado por los problemas asociados con las adherencias intraoperatorias. La introducción de la laparoscopia ha devuelto el interés a estos tratamientos y podría considerarse una alternativa en mujeres resistentes a clomifeno.

SIN DESEO GESTACIONAL

1. *Tratamiento de las alteraciones menstruales*

- *Anticonceptivos orales:* Son eficaces, de uso sencillo y con pocos efectos adversos. De elección son los de baja dosis de etinil estradiol y gestágeno de tercera generación o, aún mejor, los que contienen el antiandrógeno acetato de ciproterona. Están especialmente indicados si la paciente tiene relaciones sexuales.

- *Gestágenos en 2ª fase*: Acetato de medroxiprogesterona 5-10 mg/día o progesterona natural micronizada 100-300 mg/día, ambos durante 10 días del ciclo. Se usan cuando el objetivo es únicamente controlar los trastornos menstruales y el hiperandrogenismo crónico.
- *Agonistas de GnRH*: Sólo para las mujeres resistentes a otros tratamientos.

2. Tratamiento de los síntomas de virilización

El tratamiento del hirsutismo puede tardar 6-12 meses en presentar resultados apreciables y su efecto sólo permanece mientras dura el tratamiento. Si no hay respuesta al cabo de 6 meses lo más indicado es aumentar la dosis, cambiar el tratamiento o añadir otro producto que actúe a otro nivel. El control de los ciclos ováricos con los tratamientos anteriores supone el mejor tratamiento para contrarrestar los efectos androgénicos sobre la unidad pilosebácea. Existen otros fármacos denominados antiandrógenos que se pueden asociar a los anteriores para potenciar su acción.

- *Acetato de ciproterona*: Es un gestágeno de acción androgénica. Es el antiandrógeno más usado en Europa. Es imprescindible asociar a todos los antiandrógenos un anticonceptivo si existe riesgo de embarazo, puesto que existe riesgo de feminización del feto masculino. La dosis es de 25-100 mg/día, generalmente 50 mg los días 5-25 del ciclo. Cuando la mejoría se considera suficiente disminuir la dosis a 25 mg/día. Existe un anticonceptivo que lo lleva asociado (35 mg de etinil estradiol y 2 mg de acetato de ciproterona). Dado que el acetato de ciproterona es muy lipofílico, su efecto se mantiene durante meses, por lo que es aconsejable evitar el embarazo durante 3 meses tras suspender el tratamiento. Sus efectos secundarios son leves: disminución de la libido, náuseas, cefalea, fatiga, cambios de humor. Es potencialmente hepatotóxico y aunque raro, a las dosis habituales es aconsejable realizar control de la función hepática previo al tratamiento y a los tres meses.

- *Otros antiandrógenos:*
 - Espironolactona: Muy usado en EE.UU. Dosis diaria 100-200 mg/día. La paciente puede presentar spotting por lo que es conveniente el uso de anticonceptivos simultáneos.
 - Flutamida: Hepatotóxico. Teratógeno (anticonceptivo combinado). Dosis 500 mg/día.
 - Finasteride: Inhibidor de la 5- α reductasa. Dosis 5 mg/día. Los anticonceptivos orales potencian su acción.
- *Metformina y troglitazona:* Fármacos usados en el tratamiento de la diabetes. Se podrían usar a largo plazo con propósitos preventivos y como tratamiento a corto plazo por la mejoría de la clínica en mujeres anovulatorias. Todavía no está aceptado su uso, faltando estudios a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Anovulación y ovarios poliquísticos. Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. Sexta edición en inglés, primera en castellano. Ed. Waverly Hispánica 1999:488-521.
2. Cabero L et al. Anovulación crónica I: Síndrome de Ovarios Poliquísticos. *Manual del Residente de Obstetricia y Ginecología* 1997:1849-1856.
3. Cabero L et al. Anovulación Crónica II: otras causas. *Manual del Residente de Obstetricia y Ginecología* 1997;1857-71.
4. González-Merlo J. Patología no tumoral del ovario. Ginecología. Sexta edición. Ed. Masson-Salvat. 1993:524-9.
5. Berek JS, Hillard PA, Adashi EY. Trastornos endocrinos. Ginecología de Novak. 12ª edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana 1996:837-45.
6. Pellicer A, Simón C. Cuadernos de medicina reproductiva. Ovario Poliquístico. Ed. Panamericana. 1998; Volumen 4. Número 1.
7. Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P. Estudio de la anovulación crónica y las amenorreas. *Fertilidad y esterilidad humanas* 1992:189-200.
8. Dahlgren E et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505.
9. Bajo Arenas JM. Síndrome del ovario poliquístico. *Ultrasonografía Ginecológica* 1999:93-109.

12 Menopausia

Terapia hormonal sustitutiva

J. J. Escribano, M. Álvarez y J. Giles

Introducción

El climaterio es el período de la vida de la mujer que, iniciándose entorno a los 45 años, incluye la perimenopausia y la postmenopausia. Acaba aproximadamente a los 65 años, coincidiendo con el comienzo de la senectud. La perimenopausia comienza al mismo tiempo que los síntomas climatéricos, pero acaba 1 año después de la menopausia. El término menopausia hace referencia a la finalización de los períodos menstruales y se confirma tras 12 meses de amenorrea. El período que comprende desde el final de la perimenopausia hasta el comienzo de la senectud es lo que se denomina postmenopausia. El climaterio se caracteriza por la aparición de cambios metabólicos y hormonales que pueden originar problemas de salud. Determinados condicionantes como la presencia de sintomatología menopáusica que altere la calidad de vida, la prevención de la osteoporosis, de la enfermedad cardiovascular y del Alzheimer, así como la menopausia precoz, natural o quirúrgica, hacen aconsejable la intervención médica mediante un tratamiento específico, individualizando en cada paciente las alternativas terapéuticas que se consideren (balance riesgo-beneficio). Existen múltiples estudios observacionales que indican los beneficios de la terapia sustitutiva aunque habrá que esperar algunos años para disponer de los resultados de ensayos prospectivos y aleatorios que ayuden a despejar las posibles dudas que todavía hoy se presentan.

El tratamiento de la menopausia se puede dividir en dos grandes grupos:

- Terapia hormonal sustitutiva (THS). Constituye el método de elección para la profilaxis y tratamiento del síndrome climatérico.
- Terapia no hormonal. Utilizada como coadyuvante y/o terapéutica en casos de contraindicación de THS o negativa de la mujer a recibir tratamiento hormonal. Se distinguen medidas higiénicas, dietéticas, farmacológicas y psicológicas.

Terapia no hormonal

Medidas Higiénicas. Contribuyen de manera eficaz a que la mujer consiga una correcta adaptación a este nuevo período de la vida, además de contrarrestar los efectos deletéreos resultantes de la disminución de estrógenos.

- *EJERCICIO FÍSICO.* Mediante un mecanismo multifactorial (fuerzas mecánicas musculares, presiones y la acción de la gravedad) se consigue un aumento de la densidad calcio en columna lumbar y radio distal fundamentalmente. Recomendables son la «marcha viva» durante 30' y la natación.
- *SUPRESIÓN DE TÓXICOS.* Evitar la inhibición de la absorción intestinal de calcio que producen el alcohol, el tabaco y el café.
- *LUZ SOLAR.* La exposición de 30' al día estimula la síntesis de vitamina D, favoreciendo la prevención de osteoporosis.

Medidas dietéticas. Encaminadas a cubrir las necesidades, disminuidas en esta época de la vida y, excluir aquellos compuestos perjudiciales.

- *CALCIO.* Se acepta que este ión más que disminuir la pérdida ósea resulta un elemento primordial para la formación de hueso. Se considera adecuada una ingesta de 1.000 mg/día en pre y

perimenopáusicas y de 1.500 mg/día en mujeres postmenopáusicas. La dieta habitual no cubre las necesidades, siendo necesario un suplemento con preparados de calcio. Debemos considerar que la toma en el momento de la ingesta favorecerá su absorción así como la menor dosis posible, su mayor fraccionamiento y tomar la fracción mayor de la dosis al acostarse (contrarresta la acción de la paratohormona). No existen contraindicaciones para la administración de estos preparados si la función renal es normal, incluso en casos de antecedentes de nefrolitiasis. En casos de insuficiencia renal crónica o fármacos potenciadores de pérdida renal de calcio e hipercalcemia no se recomendará su uso.

- *FITOESTRÓGENOS*. Componentes vegetales biológicamente activos con acción estrogénica, entre los que se encuentran lignans, isoflavonas, coumenstans y ácidos lactones resocíclicos, fundamentalmente en las semillas de legumbres y plantas (soja, lino y derivados). Según datos epidemiológicos presentan efecto protector cardiovascular y preventivo en la pérdida de masa ósea, manteniéndola en la postmenopausia e impidiendo el déficit rápido de la misma en casos post-ooforectomía bilateral. Resulta aconsejable su inclusión en la dieta (cereales y legumbres), aunque se precisan mayores estudios que avalen los conocimientos sobre estos principios.
- *EXCLUSIÓN DE COMPUESTOS DESFAVORABLES*. Fundamentalmente con efecto negativo sobre el perfil lipídico, como la leche entera, queso duro, derivados del cerdo, bollería, excesivo consumo de huevos. De igual forma se vigilará la ingesta de sal.
- *APORTE DE ION K^+* . Mediante la ingesta de alimentos ricos en potasio como los plátanos y las legumbres.
- *VITAMINAS Y MINERALES*. Dietas ricas en vitaminas C, D y manganeso. En nuestro medio, con un número elevado de horas de sol, parece no justificado suplementar la dieta con vitamina D (posibilidad de crisis de hipercalcemia), aunque resulta motivo de controversia.
- *DIETAS INHIBIDORAS DE LA ABSORCIÓN DE CALCIO*. Las ricas en hidratos de carbono, grasas y proteínas pueden limitar la biodisponibilidad cálcica.

Medidas Farmacológicas.

Utilizadas principalmente para eliminar la sintomatología, vasomotora con mayor frecuencia (sofocos). Raramente está indicada esta terapia en primera instancia, quizá en mujeres con contraindicaciones para el tratamiento hormonal, ya que si tenemos en cuenta la fisiopatología del climaterio, la mujer se beneficiará más con una medicación hormonal, porque los resultados con clonidina y veralipride son más pobres. Entre los distintos productos destacan el propanolol, benzodiacepinas, ciclofenil, proxibarbital, metildopa, lifoxidina, clonidina y veralapride, siendo estos dos últimos los más importantes y de frecuente uso. La clonidina es el fármaco más utilizado, agente alfa-adrenérgico especialmente eficaz en pacientes previamente hipertensas. El veralapride es un compuesto antidopaminérgico que reduce los sofocos en un 60-80% de las pacientes, aunque pueden reaparecer a los 6 meses de su supresión. Puede originar hiperprolactinemia.

Medidas Psicológicas. Un mínimo conocimiento de las bases fisiológicas de la nueva situación, las posibilidades terapéuticas y la mejora de la autoestima son pautas de ayuda a la mujer climática.

- *AUTOSUGESTIÓN.* Esta técnica permite influir en la fisiología cardiovascular, observando una reducción en el número de sofocos en el grupo de pacientes especialmente colaboradoras y motivadas.
- *APOYO PSICOLÓGICO.* Resulta un aspecto fundamental en el tratamiento del síndrome climatérico, en la mayoría de las ocasiones ampliamente olvidado. Su base es la información adecuada, sin caer en contradicciones ni ocasionar alarmismos, dirigida a los posibles orígenes de los cambios y a su significado. Será obligatorio realizar una valoración individualizada del riesgo-beneficio de la terapia indicada. Se informará a la paciente que la decisión individualizada de iniciar el tratamiento supone la intención de mantenerlo durante varios años para conseguir los efectos deseados.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

Perspectiva histórica.

La evolución de todo lo relacionado con el concepto de THS viene determinada por una serie de hallazgos y logros científicos que han hecho de este aspecto uno de los más importantes y controvertidos de la ginecología actual. Durante los años 20-30 se identificaron los diferentes estrógenos (estrona, estradiol, sus respectivos benzoatos, etinilestradiol y etilbestrol), aunque no tuvo demasiada repercusión la posibilidad de aplicación en mujeres postmenopáusicas. Es en 1942, cuando se comercializa el 1º preparado para THS, los estrógenos conjugados equinos. Wilson, en 1966 publica su libro «Feminine Forever», en el que postula la monoterapia estrogénica para la prevención de síntomas climatéricos y la osteoporosis. Durante la década de los 70 se valora la posibilidad de que los estrógenos disminuyan el riesgo cardiovascular en las mujeres y, en 1975-76 se determina la necesidad de administrar un gestágeno añadido a la terapia estrogénica, para evitar el cáncer de endometrio en mujeres con útero. Con los estudios realizados en los años 80 se comprueba el papel preventivo de los estrógenos exógenos en la pérdida de masa ósea y en la reducción de fracturas, aunque a mediados de la década surge la duda sobre el supuesto incremento del riesgo de cáncer de mama asociado a dicha pauta. En los últimos años se han publicado múltiples estudios para dilucidar el papel exacto de estos fármacos en la enfermedad cardiovascular, cánceres ginecológicos y de otros órganos y, en la afectación del sistema nervioso central.

Importancia

El cuidado de la mujer en el climaterio es un punto importante de preocupación sanitaria, consecuencia del número de mujeres postmenopáusicas en la población actual, el incremento global de mujeres climatéricas y, la enorme carga socioeconómica y médica que este grupo poblacional representa. En la actualidad, el gran problema de la THS no es conseguir una eficacia terapéutica, sino obtenerla con el menor número de efectos secundarios y riesgos potenciales. Por ello, el acuerdo médico internacional conlleva la distribución de una información adecuada en relación a los efectos de la privación fisiológica de estrógenos, los efectos beneficiosos de su reposición, sus contraindicaciones, efectos secundarios y posi-

bles riesgos. Con una correcta información podremos incrementar el número de pacientes que utilizan THS y conseguir el adecuado cumplimiento de la misma.

Aspectos farmacológicos de la THS.

1. **ESTRÓGENOS.** Constituyen la base de la THS. Presentan actividad terapéutica y preventiva pero no anticonceptiva a las dosis utilizadas. Diversos estudios destacan la necesidad de que el tratamiento estrogénico tenga una larga duración, al encontrar una reducción del 20% de la mortalidad por todas las causas, después de siete años de terapia, que aumenta hasta el 40% tras 15 años de su utilización. A grandes rasgos, los estrógenos pueden clasificarse según su estructura química en:

– ESTEROIDEOS:

• *Naturales:*

- * Humanos. (17- β -estradiol, Estriol y Estrona).
- * Conjugados equinos.

• *Artificiales (Metilados):*

- * Etinilestradiol y Mestranol.

– NO ESTEROIDEOS:

- Dietilestilbestrol, Clorotrianinseno y Fitoestrógenos.

El grupo de estrógenos esteroideos naturales está constituido por los propios de la mujer: el 17- β -estradiol, predominante en la etapa reproductiva, la estrona, el más potente en la menopausia y el estriol, el más abundante en la gestación. Los estrógenos procedentes de la yegua embarazada y algunos de sus metabolitos se denominan conjugados equinos (ECE). El 17- β -estradiol es el más potente del grupo, la estrona tiene el 50% de la actividad biológica de éste y el estriol el 10%, aunque se pueden interconvertir entre ellos. Los ECE contienen el 50-65% de sulfato de estrona, siendo su comportamiento similar a los naturales humanos, quizá con algo más de potencia.

Mediante la esterificación de los estrógenos naturales se obtienen los sintéticos, destacando la inserción de un grupo etinilo en el carbono 17 de la molécula del estradiol, originando el etinilestradiol, que es el más potente del grupo. El mestranol es menos potente pero con mayor vida media. Los estrógenos sintéticos sólo tienen utilidad en la anticoncepción oral, no en THS, por su menor tolerancia.

Entre los estrógenos no esteroideos se incluyen el dietilestilbestrol, utilizado para los vómitos del embarazo en sus inicios y relacionado con el carcinoma de vagina de células claras en fetos hembras expuestos a su acción. El clorotrianiseno se utilizó para la inhibición de la lactancia y junto con el anterior tienen una importancia anecdótica en la actualidad. Los fitoestrógenos tienen importancia en los países orientales.

El *conocimiento de la potencia* del estrógeno que estamos manejando en THS es fundamental para utilizar la dosis más adecuada. Es difícil valorar la potencia al variar en función del sistema de ensayo utilizado, la vía de administración y la duración del mismo. Nos interesa conocer la dosis para conseguir un efecto. Existen publicaciones que indican que 0,625 mg/día de ECE son suficientes para un adecuado metabolismo óseo, que corresponden a 2 mg/día estradiol vía oral y 50 microgramos de estradiol transdérmico. Con esta dosificación se corrigen igualmente los síntomas de privación estrogénica. La determinación de las dosis para la prevención de enfermedad cardiovascular y de Alzheimer precisa de mayores estudios.

Formas terapéuticas. La efectividad de un estrógeno no sólo está relacionada con el tipo y su potencia sino también con la forma de administración.

- *ESTRÓGENOS ORALES.*
17- β -estradiol micronizado 1-2 mg/día.
ECE 0,625-1,2 mg/día.
Valerianato de Estradiol 2 mg/día.
- *ESTRÓGENOS PARENTERALES.* Inyectables i.m mensual, implantes subcutáneos, sublingual, parche transdérmico, percutáneo (cremas-geles), nebulizadores intranasales, anillos y comprimidos vaginales. Liberación de 17- β -estradiol 25-100 micrg/día.

Vías de administración. La *estrógenoterapia oral* es la que se utiliza más frecuentemente y una de sus ventajas consiste en el fácil ajuste de la dosis. Como particularidades de esta vía destacamos el *primer paso hepático*, que consiste en que el fármaco, una vez absorbido

por tramos superiores del intestino, atraviesa el hígado, por el sistema venoso portal, antes de incorporarse a la circulación sistémica. Esto origina el inconveniente de la metabolización hepática (30-90% de la dosis empleada) antes de pasar a la circulación periférica. Existe una menor fracción libre del fármaco, con una menor biodisponibilidad, siendo necesaria la administración de dosis mayores. Además el sulfato de estrona es la forma principal de estrógeno circulante, biotransformada independientemente del estrógeno utilizado, menos potente que el estradiol, por lo que las dosis administradas serán mayores para conseguir los mismos efectos en los tejidos diana. Los preparados comercializados están dosificados para obtener una disponibilidad óptima, por lo que este aspecto no tiene trascendencia clínica.

Otra consecuencia de este paso hepático es de carácter metabólico, que puede tener implicaciones clínicas, al estimular la síntesis de angiotensinógeno y factores de coagulación, sin ocasionar cambios significativos (1-2%) en la tensión arterial de las pacientes sanas. Únicamente en pacientes hipertensas, en las que empleamos dosis elevadas de estrógenos orales, sería conveniente controlar la tensión arterial en los primeros meses, por si fuera necesario reajustar la dosis del fármaco antihipertensivo utilizado por la paciente. En el hígado se produce además la inhibición de la lipoproteinlipasa, encargada de metabolizar las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Se produce un incremento de la síntesis de HDL (fundamentalmente la fracción HDL2) y degradación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), aunque puede elevar los triglicéridos, favoreciendo así un mecanismo antiaterogénico y contribuyendo a mejorar el perfil lipídico y la protección cardiovascular. Esto representa uno de los beneficios de la THS en general, más específicos de la vía oral en relación con la transdérmica. Los datos disponibles en la actualidad en relación a la posibilidad aumentada de litiasis biliar, por la eliminación de los estrógenos a través de la bilis, no certifican tal riesgo en usuarias de THS oral a corto, medio y largo plazo.

La administración parenteral (transdérmica) de estrógenos presenta la ventaja de evitar el primer paso hepático (ventaja en casos de anomalías en el hígado), permitiendo utilizar dosis menores pa-

ra los mismos efectos. Presenta un impacto metabólico menor, lo que representa una mejor posibilidad en pacientes diabéticas, hipertensas y en casos de hipertrigliceridemia, y modifica en menor cuantía la coagulación al no inducir la síntesis hepática de sus factores (útil en casos de antecedentes de enfermedad tromboembólica o hepatopatía). Se recomendará en casos de utilización de fármacos inductores del metabolismo hepático, como los antiepilépticos. Entre las desventajas tenemos las posibles reacciones dérmicas y la molestia de llevar pegado el parche.

En resumen, de todas las formas de administración, la oral en forma de comprimidos y la transdérmica en forma de parches son las más utilizadas y de las que tenemos mayor experiencia.

2. *GESTÁGENOS*. El segundo integrante de la THS son los gestágenos, administrados durante al menos 10-12 días para contrarrestar la proliferación excesiva del endometrio, la posible evolución a hiperplasia y adenocarcinoma, originados por la terapia estrogénica en mujeres no hysterectomizadas. Los progestágenos se clasifican en:

– *PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA*.

- *DERIVADOS SINTÉTICOS DE PROGESTERONA (PREGNANOS)*.
 - * Retroprogesterona.
 - * Acetato de medroxiprogesterona (MAP).
 - * Acetato de ciproterona.
- *DERIVADOS DE TESTOSTERONA (19-NORDERIVADOS)*.
 - * *Estranos*. 19-norderivados de 1º generación (noretisterona).
 - * *Gonanos*. 19-norderivados de 2º generación (levonorgestrel) y 19-norderivados de 3º generación (norgestimato, desogestrel, gestodeno, dienogest).

El gestágeno natural en la mujer es la progesterona y recientemente, mediante procesos de micronización (obtención de pequeñas partículas inferiores a 50 micras), se puede disponer de la misma para uso clínico, tanto por vía oral como vaginal. Se precisan

dosis altas de progesterona para conseguir un buen efecto a nivel endometrial (100-300 mg/día), debido a su intenso primer paso hepático. La vía vaginal permite con 100 mg/día el mismo efecto. Su ventaja es el efecto neutro sobre el metabolismo y el inconveniente es la sedación que origina, siendo recomendable la toma nocturna.

Entre los derivados sintéticos de la progesterona, el MAP ha sido con mucho el más utilizado en la THS. Su dosis eficaz es de 5-10 mg/día, la tolerancia es buena, aunque en ocasiones se percibe sensación de retención de líquidos, en relación con la afinidad por el receptor mineralocorticoide, similar a la aldosterona. El acetato de ciproterona es el de mayor potencia gestágena del grupo, siendo suficiente dosis de 1 mg/día y tiene acción antiandrógena, de utilidad en determinados casos.

Los 19-norderivados presentan una potencia progestágena 100 veces superior al MAP, lo que permite utilizar dosis mínimas. Los estranos tienen acción débil estrogénica además de la potente acción gestágena. El más utilizado y al que se deben metabolizar el resto para ser activos, es la noretisterona, con buena absorción vía oral, aunque también se puede utilizar vía transdérmica. Su dosis de utilidad es 1 mg/día y su ventaja principal es la moderada acción androgénica. Los dispositivos intrauterinos de liberación local de levonorgestrel, de reciente aparición, presentan escasa repercusión metabólica. Los derivados de tercera generación se caracterizan por una potente acción gestágena sin acción androgénica y hasta el momento existe muy escasa experiencia en THS.

Formas terapéuticas.

– GESTÁGENOS ORALES.

Progesterona oral micronizada 100-300 mg/día.

MAP 5-10 mg/día (cíclica), 2,5-5 mg/día (continua).

Acetato de ciproterona 1 mg/día.

Acetato de noretisterona 0,35-0,75-1 mg/día.

– GESTÁGENOS PARENTERALES.

Progesterona transvaginal 100 mg/día.

Formas depot.

Acetato de noretisterona 75 micrg/día.

En la práctica clínica los gestágenos que con más frecuencia utilizamos en la THS son el acetato de ciproterona, el acetato de noretisterona, el acetato de medroxiprogesterona y la progesterona natural micronizada. Tienen buena perspectiva de futuro, dienogest y levonorgestrel de liberación local.

3. *TIBOLONA*. Se trata de un esteroide semisintético 19 norderivado con acción estrogénica, gestágena y andrógena leve, de absorción rápida. Mejora la sintomatología vasomotora, de forma similar a la THS clásica. El aumento de la libido y mejor humor son unos de los efectos más inmediatos y se debe fundamentalmente a su caracter androgénico. Parece prevenir la pérdida de masa ósea pero no se conoce su efecto reductor de incidencia de fracturas. El sangrado vaginal es mínimo (8,4%) debido a la ausencia de estímulo proliferativo endometrial, originando una alta tasa de amenorreas. Produce un descenso del colesterol HDL, al menos durante los primeros meses de tratamiento, aunque no modifica el colesterol LDL. En relación a su efecto a nivel mamario origina una menor acción proliferativa que los estrógenos, menor tensión mamaria y menor densidad mamográfica, pero precisamos de estudios serios para conocer la influencia en el riesgo de cáncer de mama, o su posible empleo en tumores avanzados. Inhibe la resorción ósea, así como se observa un descenso en el nivel de los marcadores de formación, por lo cual se produce una reducción global del recambio óseo. La dosis recomendada es de 2,5 mg/día vía oral, precisando un año de menopausia para iniciar el tratamiento.

4. *SERM: MODULADORES SELECTIVO DE RECEPTORES ESTROGÉNICOS-RALOXIFENO*. Es considerado un SERM de 2º generación, con acción estrogénica débil, antagonista a nivel endometrial (no favorece su crecimiento) y mamario (inhibe *in vitro* el desarrollo de cáncer de mama inducido) y agonista a nivel óseo (disminuye la actividad de osteoclastos y aumenta la osteoblástica) y sistema cardiovascular (reduce el colesterol, las LDL y algo el fibrinógeno). No es útil para el tratamiento de los síntomas menopáusicos. La dosis adecuada es de 60 mg/día vía oral.

Pautas terapéuticas

Como ya se ha comentado con anterioridad la asociación de gestágenos a la estrogeneroterapia reduce el riesgo de hiperplasia y de carcinoma endometrial. Después de varios intentos, se estableció que la duración necesaria de la terapia gestagénica, para restar efectos nocivos de los estrógenos, debía oscilar entre 12-14 días de cada 30. En la actualidad existen varias pautas terapéuticas:

- *PAUTAS CÍCLICAS*. Tratamiento con días de descanso (interrupción de 7 días). Estrógenos todos los días de tratamiento.
 - *Secuenciales*. Progestágenos algunos días de tratamiento (bifásicas). La más utilizada es: estrógeno 21 días + gestágeno 12-14 días últimos.
- *PAUTAS CONTINUAS*. Tratamiento todos los días. Estrógenos todos los días.
 - *Combinadas*. Progestágenos todos los días (monofásicos).
 - *Secuenciales*. Progestágenos algunos días del tratamiento (bifásicas-trifásicas).
 - * Clásica. Estrógeno constante + gestágeno 10-14 días últimos de cada mes.
 - * Ciclosecuencial (CASPER). Gestágeno 1 día cada 3 o gestágeno 3 días seguidos de cada 6.

Los *preparados que asocian estrógenos y gestágenos (combinados)* pueden ser de dos tipos, los que siempre el estrógeno está acompañado de gestágeno (combinados propios o monofásicos) y los que aportan estrógeno sólo unos días y estrógenos y gestágenos otros (secuenciales). Estos, pueden ser bifásicos (dos tipos diferentes de dosificación en el ciclo) o trifásicos (tres fases en el ciclo).

En la perimenopausia la pauta de elección será la cíclica secuencial, en la que la supresión de la terapia va seguida, 3-4 días después, de una hemorragia por privación, siempre que la mujer desee mantener la regla. Como alternativa instauraremos la terapia continua secuencial clásica, aunque se producen con frecuencia hemorragias cíclicas, después de la supresión del gestágeno y acíclicas.

En la postmenopausia quirúrgica con ausencia de útero la terapia de elección es la *estrogénica continua* y en la *postmenopausia natural con deseo de conservar el patrón menstrual* (infrecuente), utilizaremos la *continua o cíclica, secuenciada con gestágenos* los 10-14 días últimos de cada mes cronológico o ciclo de tratamiento. En casos de *no deseo de patrón menstrual* por la paciente, no existe una fórmula definitiva, tomando en cada caso una actitud individualizada. Se persigue la atrofia endometrial, debiendo advertir a la paciente de la posibilidad de sangrado en los primeros meses. Las terapias más apropiadas son la *continua combinada y la ciclosecuencial*, siendo quizá esta última, para algunos autores, la que mayor índice de atrofia endometrial y menor sangrado origina, a la vez que ejercen una mayor protección endometrial.

Otras posibles pautas de tratamiento en postmenopausia son las comentadas con anterioridad continuas con nuevos fármacos (tibolona y raloxifeno).

Dosis eficaz y ajuste clínico.

Las dosis establecidas para cada preparado se han detallado con anterioridad. Los estrógenos tópicos vaginales se administran sólo cuando hay atrofia vaginal sintomática. Inicialmente se produce absorción sistémica importante, pero luego disminuye progresivamente (disminución de la dosis). No se aconseja esta vía por la posibilidad de efecto endometrial sin antagonismo gestagénico. La dosis mínima eficaz utilizada es la necesaria para suprimir los síntomas, proteger la masa ósea, prevenir las enfermedades cardiovasculares y no originar síntomas de sobredosificación. El sangrado originado en las pautas cíclicas nos indica que la dosis es, como mínimo, suficiente. En los cambios de dosis hay que esperar 2-3 meses para comprobar las modificaciones esperadas. La ausencia de sangrado, sobre todo en mujeres jóvenes, puede indicar dosis estrogénica insuficiente. Cuando aparecen síntomas de sobredosificación (tensión mamaria, calambres, náuseas, epigastralgia o metrorragia intensa) y no ceden en 2 meses se aconseja disminuir la dosis de estrógeno. Si la menopausia es de larga evolución se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas para ir aumentando progresivamente. En

pacientes jóvenes, comenzar con la dosis normal y aumentar si es necesario para control de síntomas. En mujeres obesas, debido a su elevado nivel de estrógenos-endógenos, se aconseja no superar las dosis medias. En grandes fumadoras se pueden necesitar dosis mayores.

En relación a los gestágenos, se administran en mujeres mayores de forma progresiva, iniciando con la mitad de la dosis de mantenimiento para evitar problemas de tolerancia. Si se establecen más de 10 mg se pueden fraccionar en dos tomas. La dosis de progesterona se ajusta en función del patrón de sangrado y se recomienda esperar tres meses antes de modificarla. Algunos efectos secundarios son irritabilidad, náuseas, vómitos, depresión y cefaleas. Si existen problemas de intolerancia se puede modificar la dosis, repartirla en dos tomas, cambiar a pauta continua o de progestágeno. Los olvidos de dosis no tienen consecuencias importantes, salvo que pueden favorecer el sangrado.

Efectos secundarios. Normas de actuación.

- **SANGRADO.** Cuando los progestágenos se administran de forma cíclica se suele producir una hemorragia por supresión. La dosis de gestágeno se considera insuficiente si se produce sangrado antes del día 11 del inicio del tratamiento si el estrógeno es oral, o antes del día 9, si se utiliza transdérmico. Será suficiente dosis de gestágeno en casos de hemorragia a partir del día 11 ó 9 del inicio del tratamiento respectivamente. En las pautas continuas, la atrofia endometrial se conseguirá progresivamente durante el 1º año, pudiendo aparecer sangrados durante los primeros meses.

No se precisa estudio endometrial rutinario en el control de la THS (el riesgo de cáncer de endometrio es igual en usuarias de THS y no usuarias) siempre que no aparezcan sangrados anormales o atípicos mantenidos, una vez ajustada la dosis en pautas cíclicas. En pautas continuas la aparición de cualquier tipo de sangrado en mujeres que no lo

han hecho en los últimos 3-5 años o, mujeres con menopausia reciente y sangrado más abundante de lo normal, de más de 10 días de duración, más de un episodio al mes o persistente más de 6 meses, precisarán de una valoración endometrial.

La *conducta* en estos casos debe ser tipificar el tipo de sangrado, establecer la relación cronológica con el inicio de THS, valorar la fase de climaterio en la que se encuentre la paciente, revisar la pauta y dosis establecida, tipo de medicación y la vía de administración, el cumplimiento adecuado, la posible interacción con otros fármacos administrados y la existencia de patología añadida no valorada previamente. Si la *evaluación resulta insatisfactoria* será imprescindible la valoración endometrial con ecografía transvaginal para determinar las posibles alteraciones a ese nivel.

- *DEPRESIÓN*. La progesterona puede ocasionarla, precisando la disminución de la dosis o cambiar a micronizada. Si persiste más de 12 meses, se pautará tratamiento antidepresivo y se considerará la interrupción de THS.
- *CEFALEA*. Puede ser secundaria a la interrupción de los estrógenos o gestágenos. Se podrá cambiar la pauta a combinada continua, fraccionar dosis, cambiar el estrógeno, o valorar la vía transdérmica.
- *SÍNDROME PREMENSTRUAL*. Precede al sangrado de la terapia cíclica. Podemos evitarlo cambiando a pautas continuas, disminuyendo dosis de gestágenos, o utilizando progesterona micronizada oral.
- *MASTALGIA*. Se debe utilizar en estos casos la menor dosis posible tanto de estrógenos como de gestágenos. El estrógeno se utilizará en forma cíclica, o cambiaremos el gestágeno por progesterona oral micronizada.
- *IRRITACIÓN CUTÁNEA EN LA ZONA DE APLICACIÓN DEL PARCHE*. Agitar el parche en el aire antes de su aplicación para que se evapore el alcohol, utilizar una crema de hidrocortisona al 0,5% en la zona, o cambiar a una pauta oral.

Indicación y tiempo de THS.

La THS debe *iniciarse en el momento que surge la indicación*, con independencia de la edad de la paciente o del estadio del climaterio en el que se encuentre. Es preciso una valoración riesgo-beneficio individualizada y consensuada con la interesada. Está fuera de duda que la THS está indicada en mujeres con síntomas climatéricos que afecten a su calidad de vida de forma importante, menopausia prematura, espontánea o quirúrgica, osteoporosis establecida o alto riesgo de que se produzca y riesgo elevado de arteriopatía, y en general, enfermedad cardiovascular. *La duración de la THS representa el aspecto más polémico*, ya que no es posible establecerla de forma general, siendo necesaria de nuevo la correcta valoración riesgo-beneficio periódica, que tendrá en cuenta la persistencia, o no, de la indicación primera de la terapia, la evolución clínica de la mujer y de la indicación y los riesgos a los que sometemos a la paciente con el mantenimiento del tratamiento, junto con los beneficios de los que podríamos privarla si se la suspendiéramos.

Cuando la indicación inicial fue la presencia de síntomas es recomendable realizar ventanas terapéuticas cada 1-2 años que nos permitan evaluar la persistencia de los mismos. Si la indicación inicial fue la prevención o tratamiento de la osteoporosis hay que tener en cuenta que la pérdida de masa ósea se produce con más intensidad durante los 5-10 años desde el inicio de la menopausia natural y hasta los 55-60 años en menopausias precoces. Además, la suspensión temporal de la THS puede causar efecto rebote sobre la masa ósea, originando pérdidas superiores a las originadas si no hubiéramos pautado THS. Por tanto, en este caso no son recomendables las ventanas terapéuticas y para obtener resultados eficaces es necesario mantener THS o cualquier otro tratamiento antirreabsortivo durante al menos 10 años. La THS resulta efectiva sobre la masa ósea independientemente de la edad de inicio, aunque el límite para comenzar este tratamiento parece establecerse en los 65 años, aunque para algunos no existe límite si se utiliza terapia hormonal a dosis bajas en pauta continua. Con los datos disponibles actualmente no existe un límite bien definido de tiempo para el mantenimiento de la THS, de manera que, en los casos que exista una indicación concreta y un balance favorable a los beneficios, deberemos mantener la terapia todo el tiempo necesario.

Inicialmente, siempre serán los estrógenos el tratamiento de elección, mantenidos idealmente entre 5-10 años si la menopausia empieza a los 50. Si ocurre antes, los años previos a los 50 no cuentan y si ocurre después, hemos de considerar todos los ciclos naturales más allá de los 50 como terapia hormonal. De este modo no incrementaremos el riesgo relativo de cáncer de mama. Después de los 10 años, podemos usar un fármaco de continuación (tibolona, raloxifeno, alendronato, etc.), según el perfil de la paciente, y su duración será ilimitada mientras no aparezca contraindicación alguna.

Beneficios.

La THS aporta a la mujer menopáusica una serie de beneficios, perfectamente demostrados en algunos casos y que precisan de estudios confirmativos en otros.

- *CORRECCIÓN DE SINTOMATOLOGÍA CLIMATÉ-RICA.*
- *PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS Y REDUCCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA EN UN 50%.*
- *MEJORÍA DEL PERFIL LIPÍDICO.* Está por demostrar que se asocie a una disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular, en comparación con otro tipo de fármacos hipolipemiantes. A la luz de las evidencias científicas no está indicado iniciar THS preventiva de cardiopatía isquémica en pacientes sin factores de riesgo, indicándose si es necesario por otra causa, pudiendo obtenerse un beneficio cardiovascular secundariamente. El último estudio al respecto no encuentra beneficio en prevención 2º, aunque no excluye el efecto preventivo 1º en población sin afectación cardiovascular o con la utilización de diferentes pautas y/o compuestos.
- *PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.* En fase de corroboración experimental, aunque se cuenta ya en el momento actual con datos suficientes como para decir que los estrógenos disminuyen el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Además, se ha visto que mejoran la atención y la memoria versal en pacientes con demencia establecida.

- *PREVENCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL.* Se sabe que el efecto es mayor en usuarias de THS actuales y aumenta conforme a la duración de la terapia, manteniendo su efecto una vez suspendido el tratamiento.

Riesgos.

Destacan los relacionados con las neoplasias malignas y las alteraciones tromboembólicas.

- *ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO.* Claramente relacionado con el tratamiento estrogénico (x 2-4 veces) en mujeres con útero intacto y sin oposición gestágena. Para algunos autores, la correcta administración de THS logra disminuir la incidencia de esta neoplasia por debajo de las cifras de la población normal.
- *CÁNCER DE MAMA.* Sin duda, es el tumor maligno más polémico en relación con la THS. En general, en la literatura encontramos un cierto consenso sobre el aumento del riesgo relativo (RR) de 1.2-1.4 después de 7-10 años de tratamiento. Sin embargo, muchos epidemiólogos sostienen que esta magnitud debe ser tomada con mucha precaución, siendo necesarios estudios de mayor potencia. Se conoce que cuanto mayor tiempo de THS mayor es el riesgo (25-35%). La menopausia natural presenta un riesgo relativo de 1,81 frente a la artificial, con 1,27. El incremento del riesgo se aprecia más en usuarias actuales y no en las que fueron tratadas con anterioridad, siendo la menopausia tardía uno de los factores determinantes para el incremento del riesgo.

Admitiendo lo confuso del tema podemos admitir que la THS en general, incrementa el RR, en particular si tiene más de 5 años de duración, que es probable que el aumento del riesgo sea a expensas de carcinomas *in situ* más que invasores y, que los antecedentes de patología mamaria benigna o antecedentes familiares de cáncer de mama no parecen aumentar el riesgo, así como tampoco la ingesta de anticonceptivos orales en el pasado.

Por lo que se refiere al pronóstico de los carcinomas de mama aparecidos en mujeres con THS, es mejor que en la población no tratada, no encontrando datos suficientes en relación con pautas combinadas o simples. En casos de mujeres que han padecido cáncer de mama y están en tratamiento hormonal sustitutivo, los datos no encuentran mayor número de recidivas, siendo los casos más favorables para recibir THS aquellos con receptores hormonales negativos, bien diferenciados y ganglios axilares negativos. Todos los autores que se han ocupado del tema coinciden en señalar la necesidad de realizar estudios aleatorizados y controlados que permitan establecer conclusiones definitivas.

- *MENINGIOMA*. Es una tumoración poco frecuente que pudiera tener relación con los estrógenos-gestágenos, de hecho son más frecuentes en la mujer y cuentan con receptores estrogénicos. Por ello, debemos considerarlos hormono-dependientes y, por tanto, no utilizar THS hasta su curación completa.
- *ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA*. Los nuevos preparados no alteran la coagulación y además tienen un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, por lo que parecen proteger el sistema cardiovascular. No obstante se debe valorar el riesgo-beneficio en función de los antecedentes personales y familiares de fenómenos tromboembólicos.

Contraindicaciones.

Se han determinado como contraindicaciones absolutas la falta de consentimiento informado y/o colaboración de la paciente, tumores estrógeno-dependientes activos, enfermedad hepática aguda grave, hemorragia uterina no filiada y trombosis o embolia aguda (estos últimos si han ocurrido en los tres meses recientes). En el resto de las demás posibles contraindicaciones habrá que valorar de forma aislada cada caso, sopesando ventajas e inconvenientes de la THS.

Balance general.

El balance global de la THS se inclina hacia unos efectos beneficiosos en contraposición a los riesgos potenciales. Así, la ex-

pectativa de vida se incrementa en un 0,7-2,1 años, mejorando la calidad de vida, con una reducción global de más de 5.000 muertes, a expensas fundamentalmente de la mortalidad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolo de menopausia. Programa de atención a la mujer. Área 9. 1999. INSALUD. Madrid.
2. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vit D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.
3. The writing group for the PEPI trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/pregestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;275:370-5.
4. Jhonson SR. Menopause and hormone replacement therapy. Endocrinology and Metabolism. *Clinics of North America* 1998;82(2):297-320.
5. Barreth-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ* 1998;317: 457-61.
6. Sulack PJ. Endometrial cáncer and hormone replacement therapy. Appropriate use of progestina to oppose endogenous and exogenous estrogen. *Endocrinology and Metabolism Clinic or North America* 1997;26(2):399-411.
7. Spencer CP, Cooper AJ, Whitehead MI. Manegement of abnormal bleeding in women receiving hormone replacement therapy. *BMJ* 1997;315:37-42.
8. Uwe-Hollihn K. Menopausia y terapia hormonal sustitutiva. Aula Médica. Ed 1998. Barcelona.
9. Jacobs HS, Loeffler FE. Postmenopausal hormone replacement therapy. *BMJ* 1992;305:1403-8.
10. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994;330:1062-71.
11. Whitcrott SI, Stevenson JC. Hormone replacement therapy: risks and benefits. *Clinic Endocrinol* 1992;36:15-20.
12. Lobo RA. The role of progestins in hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1997-2004.
13. American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:1038-41.
14. Navarro J, Calaf J, Comino R et al. El climaterio. Barcelona: Ed Masson, 1999.

15. Santora Ac. Role of nutrition and exercise in osteoporosis. *Am J Med* 1987;82:73-9.
16. Knight DC. Phytoestrogens-review. *Maturitas* 1995;22:167-75.
17. Parrilla JJ et al. Climaterio y menopausia. *Medicine* 1994;81-94.
18. Abad L, Parrilla JJ. Endocrinología en la menopausia. En: Comino R, Ed. La menopausia. Madrid: Jarpio 1990.
19. Kauffman J. Farmacokinetics of estrogens and hormone replacement therapy. *Eur Menop J* 1997;4:4-13.
20. Cedars M et al. Normal routes of estrogens administration. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;14:269-98.
21. Simon JA. Micronized progesterone: vaginal and oral users. *Clin Obstet Gynaecol* 1995;38:902-14.
22. Bjarnason N et al. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *Endocrinol Metab* 1997;82:613-8.
23. Baker V et al. Clinical uses of antiestrogens. *Obstet Gynecol Surv* 1995;51:45-9.
24. Kauffman R. Selective estrogen receptor modulators. *DN & P* 1995;8:531-9.
25. Parrilla JJ et al. Tratamiento hormonal sustitutivo I. En: Curso de Formación Continuada en Climaterio. Madrid: Arán Ed SA, 1996.
26. Quint BC. Changing patterns in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:498-501.
27. Casper RF, Chapdelaine A. Estrogen and interrupted progestin: a new concept for menopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1188-96.
28. Magos AL, Bincat M, Studd JW et al. Amnorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in menopausal women. *Obstet Gynaecol* 1985;65:496-9.
29. Iglesias J et al. Visión actual de la terapia hormonal sustitutiva en la menopausia. Formación Continuada. Les Heures. NAF. Profármaco. Barcelona 1999.
30. Palacios S, Menéndez C, Cifuentes I. La mujer española y la THS. Expectativas y cumplimiento. *Prog Obstet Ginecol* 1998;41:295-302.
31. Dueñas JL. Menopausia. ¿Quién, cómo y hasta cuándo debe hacerse tratamiento sustitutivo? *Cienc Ginecol* 1998;2(1):24-32.
32. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280(7):605-13.
33. Sourander L, Rajal T, Richi I et al. Cardiovascular and CÁNCER morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on estrogen replacement therapy. *The Lancet* 1998;352:1965-9.

34. Dueñas JL. THS y pautas terapéuticas: actualización y análisis crítico. *Cienc Ginecol* 1999;4:175-81.
35. Dueñas JL. Riesgos y beneficios de la terapia hormonal sustitutiva. *Cienc Ginecol* 1999;3(1):3-10.
36. Comino R, Fernández JJ, Lubián D. Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer de mama. *Prog Obstet Gin* 1997;40:303-30.
37. Comino R, Fernández JJ. Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer de mama. Programa de actualización de la SEGO. 1999.
38. Ettinger B, Black D et al. Reducción del riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis tratados con raloxifeno. Resultados de un ensayo clínico aleatorizado de 3 años de duración. *JAMA* 1999;282:637-45.
39. Cummings SR, Eckert S, Krueger K et al. Efecto de raloxifeno sobre riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. Resultados del ensayo clínico aleatorizado MORE. *JAMA* 1999;281:2189-97.
40. Castro A, Haya J, Navas V. Terapia hormonal sustitutiva en esquemas. Cicsa. Parthenon Publishing Group. UK. 2000.

13 Infecciones del tracto genital inferior

Vulvovaginitis

G. Rodea, M. D. Diestro y J. J. Escribano

El término «infección del tracto genital inferior» comprende aquellos procesos infecciosos que afectan la vulva (vulvitis), vagina (vaginitis) y cérvix (cervicitis), acompañados generalmente de leucorrea y prurito. Es rara la localización en un solo lugar.

Vulvovaginitis: Proceso inflamatorio-infeccioso que afecta a la vulva y/o vagina, acompañada, generalmente, de leucorrea o secreción vaginal. Este término se ha extendido a las infecciones que se manifiestan por leucorreas anormales (realizando diagnóstico diferencial con la leucorrea fisiológica, que se define como aquella secreción con un volumen superior al habitual, en ausencia de elementos anormales), incluso sin reacción inflamatoria.

Cervicitis: Inflamación-infección del cuello uterino, que sin producir grandes síntomas puede ser origen de inflamaciones en tramos superiores, que alteran la posibilidad de fertilidad de la mujer.

Los agentes etiológicos que producen infección del tracto genital inferior son numerosos. Nos ocuparemos de las de mayor relevancia en ginecología:

- I. *Infecciones bacterianas típicas* como gonococia, sífilis, granuloma inguinal, chancro blando, infección por estreptococo grupo β hemolítico, vaginosis bacteriana y candidiasis vaginal.
- II. *Infección por *Chlamydia trachomatis** (linfogranuloma venéreo, uretritis y cervicitis no gonocócica, conjuntivitis de inclusión).

III. *Infección por Mycoplasma y Ureoplasma.*

IV. *Infección por trichomonas.*

VI. *Pediculosis púbica.*

Estas enfermedades se definen como enfermedades de transmisión sexual (ETS). Además de las enfermedades venéreas clásicas estarían incluidas en las ETS las producidas por cualquier microorganismo que pueda ser transmitido mediante contacto sexual, como entamoeba histolytica, mycobacterium, virus de Epstein-Barr y blastomyces.

Los microorganismos transmitidos por vía sexual no siempre van a producir sintomatología florida, por lo que debe identificarse a los pacientes con riesgo de infección. Las pacientes que van a ser sometidas a cirugía pélvica también presentan riesgo de infección, debido a que las bacterias endógenas del tracto genital inferior podrán acceder a la cavidad pélvica.

La *flora vaginal normal* está constituida por distintas especies de aerobios, anaerobios y la llamada flora láctica (bacilos de Döderlein) que en el período de actividad ovárica mantiene un pH vaginal entre 4-5, debido a la presencia de glucógeno que se degrada en glucosa y ésta en ácido láctico. La flora láctica está constituida por lactobacillus y bifido bacterium. El desequilibrio de dicha flora juega un importante papel en el mecanismo patogénico de las infecciones genitales bajas. Las infecciones genitales bajas, de acuerdo a su patogenia, se clasifican en:

- *Endógenas.* Resultan de la proliferación de la flora endovaginal normal por ruptura del equilibrio que mantiene el ecosistema bacteriano vaginal, producida fundamentalmente por: tratamientos antiinfecciosos, lavados vaginales repetidos, problemas endocrinos (diabetes), modos de contracepción.
- *Exógenas.* Resultan de la introducción y proliferación de agentes en el medio vaginal, por vía sexual, primordialmente. Esta proliferación se suele acompañar de modificaciones en el medio vaginal, que facilitan el desarrollo de gérmenes endógenos, explicando la frecuencia de infecciones asociadas.

El *diagnóstico* de las infecciones genitales bajas se basa en:

1. *Clínica*. Los síntomas frecuentemente no están en relación con los resultados del examen clínico o la exploración bacteriológica: *el examen clínico es normal en un 10% de las mujeres con leucorrea excesiva; a su vez un 30% de mujeres con estudios bacteriológicos positivos no presentan síntomas.*
2. Hay que realizar una *exploración ginecológica* que permita la observación de vulva, introito, mucosa, contenido vaginal y exocérvix.
3. *Examen físico-químico de las secreciones vaginales*. Se limita al estudio del pH de la secreción vaginal, que varía según la fase del ciclo menstrual y la edad de la paciente.
4. *Fresco y cultivo del flujo vaginal*. Permite el diagnóstico precoz de las enfermedades asintomáticas, de las infecciones asociadas y la realización del antibiograma, que permita un tratamiento correcto.
5. *Citología*.

Gonococia

El agente etiológico es la *Neisseria gonorrhoeae*, diplococo gramnegativo aerobio. Es patógeno del epitelio columnar y de transición. El 50% de las mujeres resultan infectadas tras una sola exposición. El mecanismo de transmisión es el contacto sexual, vertical de la madre al recién nacido en el canal del parto y por contacto con objetos contaminados en las niñas (vía mucho menos frecuente).

El 85% de las formas son asintomáticas. El período de incubación es de 10 días. Los síntomas típicos de la gonococia son: leucorrea, disuria, hemorragia intermenstrual o postcoital y menorragia.

a) *Forma localizada:*

- *Uretritis*. Disuria. El meato uretral puede estar edematoso y eritematoso, pudiendo aparecer un exudado purulento. Es infrecuente el desarrollo de abscesos de la glándula de Skene.
- *Bartolinitis*. Habitualmente se suele asociar a uretritis o cervicitis gonocócica.

- *Cervicitis*. El cuello uterino está afectado en casi todos los casos de gonococia, aunque su aspecto puede ser normal. Clásicamente existe un exudado endocervical que puede oscilar desde mucopurulento a líquido. Las pacientes afectadas de hemorragia postcoital o dispareunia deben ser consideradas infectadas.
- *Vulvitis y vaginitis*. Es infrecuente y transitoria.
- *Proctitis*. Aparece en el 35-50% de las mujeres con afectación gonocócica del tracto genital inferior. La mayoría no tienen antecedentes de contacto sexual anogenital, sino que se debe a la contaminación por el exudado cervicovaginal.
- *Faringitis*. Resultado de felación de un compañero infectado.

b) *Formas diseminadas*: En el 70% de los casos ocurre durante el embarazo, puerperio o los días siguientes a la menstruación. Se manifiesta por fiebre, artralgias y pápulo-pústulas diseminadas principalmente en extremidades, en una fase inicial. En una segunda fase, se localiza en grandes articulaciones dando lugar a artritis séptica (rodilla). En el 2% de los casos aparece endocarditis gonocócica.

El diagnóstico puede ser:

- Clínico: muchos casos son oligo-sintomáticos.
- Inspección: el cuello y la superficie vaginal presentan una superficie granulosa, enrojecida, recubierta por un exudado mucoso amarillento, que sangra con facilidad.
- Palpación: adenopatías inguinales infartadas, dolorosas a la presión.
- Colposcópico: mucosa congestiva, brillante, con secreción amarillenta. Los orificios de las glándulas de Skene están circundados por un rodete inflamatorio.
- Recogida de muestras de uretra, cérvix (endocervical), vagina, ano y faringe:
 - *Tinción de Gram*. Revela la presencia de diplococos gram-negativos. Debe confirmarse mediante cultivo.

- *Cultivo en medio selectivo*, como Thayer-Martin. El cultivo es el método mejor para establecer el diagnóstico. Siempre se debe realizar antibiograma y detección de betalactamasas.
- *Pruebas de anticuerpos monoclonales fluorescentes*. No son lo suficientemente sensibles ni específicas. Pruebas de inmunoabsorción (ELISA).
- *Diagnóstico serológico*. Enfermedad diseminada.

El tratamiento de elección es la *Ceftriaxona* 250 mg intramuscular en dosis única más *Doxiciclina* 100 mg oral /12 h durante 7 días. El tratamiento alternativo es la *Espectomicina* 2 g intramuscular más *Doxiciclina*. Durante el embarazo se utiliza *Ceftriaxona* 250 mg intramuscular más *Eritromicina* 500 mg oral/6h.

Sífilis

Infección producida por el *Treponema pallidum* (espiroqueta móvil, anaerobia y frágil). Los organismos se pueden obtener a partir de chancros, condilomas planos y sangre menstrual.

La transmisión más eficaz de la sífilis se produce a través de un contacto sexual, cuando las lesiones mucocutáneas de una persona infectada establecen un contacto íntimo con pequeñas erosiones de las superficies epiteliales del compañero sexual. Normalmente, los individuos infectados dejan de ser sexualmente infecciosos entre 2-4 años después de contraer la infección. Las infecciones laborales (médicos, enfermeras) han sido descritas. La transmisión vertical provoca una infección congénita. El *treponema* puede atravesar la barrera placentaria desde el inicio de la gestación, por lo que el riesgo de transmisión existe durante todo el embarazo. También es posible el contagio fetal al contactar con un chancro durante el parto. La progresión de la sífilis puede dividirse en estadios. La sífilis de inicio precoz incluye los estadios primario y secundario de la infección, durante los cuales las lesiones aparecen en las áreas mucocutáneas. Éstas tienden a curarse, incluso si el paciente no es tratado. Se asocian con la infectividad, dado que contienen microorganismos viables.

Primer estadio

A la infección inicial le sigue un período de incubación, que suele prolongarse unas 3 semanas (entre 10-90 días), antes de que se desarrolle una *lesión primaria o chancro* en el lugar de inoculación del microorganismo. El *chancro* es típicamente una *lesión ulcerada y dura*, habitualmente *única, indolora*, asociada con *linfadenopatía regional* y que contiene un gran número de microorganismos. Entre las mujeres, las lesiones que afectan al cuello uterino pueden ser asintomáticas y, por tanto, pueden no detectarse. Las lesiones primarias en lugares extragenitales suelen ser atípicas y pueden pasar desapercibidas, siendo poco frecuentes en las mujeres. Las lesiones primarias suelen curar espontáneamente a las 3-8 semanas y son seguidas, al cabo de unas semanas o meses por el estadio secundario.

Segundo estadio

Este estadio tiene lugar unas 6-12 semanas después del contacto, a pesar de que en ocasiones puede tardar hasta 12 meses. La sífilis secundaria presenta la forma de una enfermedad sistémica caracterizada por: *fiebre baja, dolor de garganta, cefaleas, linfadenopatía, alopecia, hepatitis y una erupción cutánea o mucosa* (multiplicación de los treponemas y difusión generalizada). Las lesiones cutáneas pueden ser muy variadas (papuloescamosas, maculares, foliculares, etc.). Aparecen lesiones similares a las de un exantema en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.

Algunas lesiones parecen verrugas venéreas, pero lisas. A menudo confluyen formando grandes placas, y predominando en la vulva: *Condilomas planos*. En pacientes no tratados o tratados de manera inadecuada puede aparecer una erupción recurrente o recidivante en el lugar de la lesión inicial y semejante a un chancro. Se denomina *Chancro redux*.

Tercer estadio

A la segunda etapa le sigue el desarrollo de una *sífilis latente*, etapa subclínica de la infección que puede persistir años y proba-

blemente durante toda la vida. La sífilis latente puede desarrollarse después de un período en el que no se ha identificado ninguna sífilis clínica aparente, primaria o secundaria. Se presenta en pacientes con pruebas históricas o serológicas de sífilis, pero sin manifestaciones clínicas de la enfermedad.

La sífilis latente se divide:

- * *Período precoz latente*: cubre los 2 primeros años de infección, durante los cuales pueden producirse recaídas de las lesiones mucocutáneas. La sífilis latente suele ser no infecciosa y la única prueba de infección es la presencia de anticuerpos (Ac.). El 30-40% de los pacientes presentarán complicaciones posteriores.
- * *Sífilis tardía activa*: puede aparecer en cualquier período del estado latente y provocar la muerte incluso a los 30 años o más después de la infección inicial. Estas complicaciones incluyen: sífilis tardía benigna o gomatosa y sífilis tardía activa. Pueden afectar al sistema cardiovascular o bien provocar lesiones granulomatosas destructivas locales en la piel, membranas mucosas, sistema músculo-esquelético o en los órganos internos. La lesión tardía habitual de la vulva es el *Goma*.

El método más sensible y específico para el diagnóstico de sífilis es la demostración del treponema por examen en fresco en microscopio en *campo oscuro*. En la práctica clínica, el diagnóstico se realiza la mayoría de las veces mediante estudios serológicos:

- *Anticuerpos treponémicos específicos*: *TPI* (test de inmovilización del treponema). *FTA-abs* (prueba de inmunofluorescencia directa). *TPHA* (prueba de hemaglutinación).
 - * *TPHA*- es la más simple y la menos cara. Pueden darse falsos positivos en la Mononucleosis. Esta prueba es raramente (+) durante la primera parte de la enfermedad.
 - * *FTA-abs*- altamente específica y sensible en todas las etapas de la infección y *suele ser la primera prueba en hacerse* (+). La FTA se utiliza como *técnica de confirmación* cuando una de las de detección es positiva, así como en posibles sí-

filis *primarias*, cuando otras pruebas de anticuerpos pueden ser negativas. *Se mantiene (+) toda la vida*. No sirve para evaluar la respuesta al tratamiento.

- *Pruebas no treponémicas o reagínicas*: incluyen los Ac del Ag del grupo treponémico y cardiolipina (VDRL o RPR). Detectan Ac inespecíficos. Son *detectables en la primera etapa* de la infección y alcanzan un *alto nivel durante la segunda etapa*. Son marcadores que señalan actividad y respuesta al tratamiento, reduciéndose los títulos después del mismo. También *se reducen a medida que la infección progresa a la etapa tardía*, incluso sin la terapia apropiada. La reinfección provoca un aumento del título de Ac. Un título $> 1/6$ se asocia con sífilis activa. Presentan falsos positivos entre el 0,5-14% de los casos, por adición a drogas, enfermedades autoinmunes, enfermedades víricas recientes, y el embarazo por sí mismo.

El tratamiento es el mismo independientemente de existencia de gestación. En la sífilis primaria, secundaria y latente precoz: *Penicilina G benzatina 2,4 millones de U im/dosis única*. En la sífilis latente de más de un año (descartar neurosífilis): *Penicilina G benzatina 2,4 millones de U im/semanal/3 semanas*. La Ceftriaxona puede ser una alternativa en el futuro.

En casos de alergia utilizaremos Eritromicina (500 mg vo/6h/15 días en sífilis con menos de un año de evolución y, el mismo tratamiento, pero durante 4 semanas en procesos de más de un año de evolución). El seguimiento del tratamiento se debe realizar con las titulaciones de las pruebas inespecíficas (VDRL o RPR). Hablaremos de curación cuando la caída de los títulos sea al menos de 1/4 del título original. La reacción de Jarisch-Herxheimer puede aparecer en las primeras horas tras comenzar el tratamiento y consiste en fiebre, taquicardia, mialgias, cefaleas y vasodilatación con ligera hipotensión. El tratamiento es antipiréticos y reposo.

Granuloma inguinal (donovanosis)

Infección bacteriana, moderadamente contagiosa, crónica y progresivamente destructiva causada por *Calymmatobacterium gra-*

nulomatis. Es la ETS más prevalente en países en vías de desarrollo, siendo muy infrecuente en Europa y Estados Unidos.

La lesión inicial es una pápula que sufre necrosis central, para formar una úlcera limpia, granulomatosa y bien definida. La úlcera puede aparecer en la vulva, tejidos perianales y cuello uterino. Pueden ser múltiples y confluentes y sangran fácilmente. La infección secundaria con frecuencia genera una destrucción extensa, con mutilación de los tejidos si la paciente no se trata adecuadamente. La última fase es la de cicatrización, despigmentación, formación de queloides, elefantiasis, etc.

El diagnóstico se realiza mediante la demostración de los cuerpos de Donovan en raspados, frotis tisulares o preparaciones histológicas, mediante la tinción de Giemsa. El tratamiento se realiza con *Tetraciclinas* 500 mg/oral/6h durante 21 días. La medicación debe mantenerse hasta que las lesiones hayan desaparecido completamente. Las pacientes embarazadas deben ser tratadas con Eritromicina.

Chancro blando

ETS muy contagiosa, localizada, aguda, causada por el bacilo *Hemophilus ducrey* (gramnegativo, anaerobio facultativo). La enfermedad afecta con más frecuencia a los varones que a las mujeres. Es propio de zonas tropicales y subtropicales, por lo que es importante a la hora de la anamnesis no solo los contactos posibles, sino también los viajes recientes a áreas endémicas. El mecanismo de transmisión es estrictamente sexual.

La paciente con frecuencia acude refiriendo dolor al orinar, al defecar, dispareunia o flujo vaginal anómalo. La lesión se inicia horas después del contagio, en forma de una pápula dolorosa rodeada de un borde eritematoso. Esta pápula se transforma en pústula en varios días, la cual se erosiona y ulcera volviéndose muy dolorosa (al contrario que el chancro sifilítico).

Esta lesión suele ser múltiple, pudiéndose fusionar y formar chancros gigantes. Sus bordes son irregulares y pocos definidos, rodeada por un estrecho halo de eritema. No existe induración en la base (diferencia con sífilis). La base de la úlcera tiene un fondo

pultáceo y parece sucia y necrótica. La linfadenopatía inguinal es frecuente (50%), suele ser unilateral y la piel suprayacente suele estar eritematosa. Pueden aparecer bubas fluctuantes que fistulizan al cabo de varios días.

Para el diagnóstico se pueden utilizar el *Frotis* de la secreción y tinción de Gram. Su negatividad no excluye el diagnóstico. La aspiración de una buba supurativa permite solicitar un cultivo. Las pruebas serológicas no son satisfactorias.

El tratamiento de elección es la *Ceftriaxona* 250 mg/im dosis única o *Azitromicina* 1 g/oral dosis única.

Chlamydia

En la actualidad se considera que la *Chlamydia trachomatis* es la bacteria que se transmite con más frecuencia por vía sexual. Es una bacteria gramnegativa intracelular obligada de la que existen varios serotipos. La patología genital, perinatal y neonatal se produce por los serotipos D al K. Esta bacteria afecta a los epitelios cilíndrico y pseudoestratificado, que encontramos principalmente en endocérnix, trompas de Falopio, uretra y conjuntiva. La prevalencia de infección endocervical varía entre el 2 y 37%, según la población estudiada. Los factores de riesgo de adquisición de esta infección son comunes a las del resto de ETS. El recién nacido puede adquirir la infección durante el parto. En aproximadamente 40-60% se asocia con gonococo. Puede originar:

- *Linfogranuloma venéreo*: El contagio se realiza a través de lesiones en la piel o las mucosas, mediante relaciones sexuales o por contacto de secreciones infectadas. La bacteria invade los tejidos linfáticos, ocasionando trombolinfangitis y perilinfangitis. El primer estadio se manifiesta como una pápula o úlcera superficial o vesícula semejante a la herpetiforme, pero indolora. A menudo la lesión pasa desapercibida, curando rápidamente sin dejar cicatriz. En el segundo estadio los ganglios linfáticos inguinales se inflaman. Es más frecuente que la inflamación sea unilateral. El bubón inguinal

evoluciona como una masa firme, dolorosa que puede o no producir supuración, formando tractos sinuosos que dejan una cicatriz retraída y queloide. Pueden afectarse los ganglios femorales e ilíacos profundos, generando una gran masa pélvica. En un estadio posterior de la enfermedad se manifiesta como una proctocolitis (fiebre, dolor rectal, dolor abdominal tipo cólico).

- *Uretritis*: Las manifestaciones más frecuentes del síndrome uretral son: disuria, piuria y cultivo de orina negativo (piuria estéril). Puede haber secreción uretral escasa y de tipo seroso.
- *Cervicitis*: La paciente puede estar asintomática, referir coitorragia o presentar citologías que muestran atipia, inflamación significativa y displasia. A la exploración se puede visualizar una secreción cervical purulenta con cérvix friable y eritematoso.
- *Endometritis*: La paciente suele presentar una elevación suave de la temperatura, dolor vago abdominal, sangrado vaginal irregular o spotting en la toma de ACO. La exploración pélvica suele resultar anódina o con leve dolorimiento. La endometritis puede también aparecer como infección postparto o postaborto.
- *Salpingitis*: Puede ser la responsable de una infección silente que se pone de manifiesto a la hora de evaluar una infertilidad. Las mujeres consumidoras de ACO que se infecten por Chlamydia (cervicitis) tienen un riesgo más elevado de desarrollar salpingitis que las que lo hacen con Neisseria.

Existen varias alternativas diagnósticas:

- *Examen directo con tinción de Giemsa o inmunofluorescencia* (inclusiones intracelulares).
- *Cultivo en medios celulares* (embrión de pollo).
- *Citología*. Células epiteliales con cuerpos de inclusión.
- *Serodiagnóstico*: Reacción de fijación del complemento, ELISA, detección de DNA bacteriano, microinmunofluorescencia y Western Blot. Permite distinguir entre infección

reciente, crónica persistente, aguda evolutiva o antigua ya estabilizada. La serología sola no tiene valor diagnóstico.

El tratamiento de elección es la *Doxiciclina* 100 mg/12h/oral durante 7-10 días. En el caso de linfogranuloma el tratamiento se debe prolongar durante 21 días. En gestantes: *Eritromicina* 500 mg/6 h/oral durante 7-10 días. Se aconseja añadir una dosis de Ceftriaxona im por su frecuente asociación con el gonococo.

Vaginosis bacterina (VB)

Es la causa más frecuente de vulvovaginitis en edad reproductiva. Corresponde a un desequilibrio ecológico vaginal que implica la sustitución de la flora de lactobacillus por otra flora microbiana distinta que provoca la aparición de unas características bioquímicas distintas diferentes en el exudado vaginal, expresadas por signos clínicos definidos. La VB es un síndrome polimicrobiano cuya aparición depende del sinergismo entre *Gardnerella vaginalis* y algunas bacterias anaerobias, particularmente determinadas especies de *Mobiluncus* y bacteroides. Su frecuencia de aparición varía entre el 15-64% dependiendo del tipo de pacientes estudiadas (prevalencia media en mujeres en edad reproductiva entre 30-45%).

La *gardnerella* se aísla como morfotipo predominante y paralelamente se observa un incremento significativo en la concentración de microorganismos anaerobios: bacteroides, *mobiluncus*, *peptococcus*, etc. Desde el punto de vista clínico, la VB queda definida por tres de los siguientes *criterios* (Amsel 1983):

1. *Exudado vaginal anormal*, grisáceo, homogéneo, no purulento y maloliente.
2. *pH vaginal superior a 4,5*.
3. Incremento de la concentración de «*clue cells*» en el examen en fresco del exudado vaginal. Estas células de descamación epitelial se caracterizan por haber perdido la definición de sus bordes y aparecer tapizadas por cocobacilos.
4. Incremento de la concentración de aminas en la secreción vaginal. *Prueba de las aminas (KOH 10%)*. Al añadir KOH

al exudado vaginal se produce la alcalinización de éste, con lo que existe volatilización de aminas producidas por las bacterias anaerobias, por lo que se desprende un olor característico descrito como olor a pescado.

- La sensibilidad de los *cultivos vaginales* es alta pero no su especificidad, siendo su valor predictivo positivo < 50%. Por tanto, un cultivo vaginal positivo de *Gardnerella vaginalis* por sí solo, no puede ser utilizado como diagnóstico de VB.
- El estudio de la preparación en *fresco* con suero fisiológico muestra, además de la presencia de células guía, cocobacilos y bacilos en forma de coma así como escasez de lactobacilos, que es una de las características esenciales de VB.
- *La tinción de Gram* del exudado vaginal posee alta sensibilidad y especificidad, siendo un buen método diagnóstico de VB.
- *La citología* cervicovaginal tiene también una alta sensibilidad y especificidad, aunque no existen criterios estandarizados para el diagnóstico de VB.
- *Existen* tests de DNA que son capaces de detectar bajas concentraciones de bacterias. Representan un coste elevado.
- La detección de productos bacterianos comprende un grupo de métodos de diagnóstico de VB basados en la detección de productos metabólicos de microorganismos que se encuentran en el exudado vaginal. Los productos detectados son: aminas (putrescina, cadaverina y trimetilamina) y ácidos grasos de cadena corta (succinato, enzima prolin-aminopeptidasa). La detección de *Mobiluncus* en secreción vaginal también es un buen indicador de la presencia de VB. A pesar de todo esto, el diagnóstico de VB debe ser eminentemente clínico.

El tratamiento más empleado es el Metronidazol 500 mg/12 h 7 días *via oral* ó 2 g *monodosis*. En la forma vaginal, mediante óvu-

los 500 mg durante 7 días. Tinidazol 2 g *monodosis* vía oral. Clindamicina (de elección en la gestación) 300 mg/12 durante 7 días. Crema vaginal al 2% 5-7 días. No se recomienda el tratamiento de la pareja sexual salvo en casos de vaginosis recidivante o resistente al tratamiento.

Tricomoniasis

Producido por *trichomona vaginalis*, protozo unicelular flagelado, que presenta dos formas: *trofozoito o forma móvil* (con cuatro flagelos y membrana ondulante), se mueve activamente, habitualmente en dirección a los flagelos, de forma espasmódica, importante para el diagnóstico en fresco. *Forma de resistencia* (aflagelada e inmóvil). En un ambiente hostil adopta una forma esférica que dificulta su distinción de los leucocitos.

La prevalencia de la enfermedad depende en gran medida de la población estudiada, siendo su incidencia de un 15-40%. Es la enfermedad no viral de transmisión sexual más prevalente. Existe acuerdo general de que el contagio se realiza por transmisión sexual. La adquisición perinatal representa la única forma de transmisión no venérea demostrada.

En cuanto a su patogenia se ha demostrado que la inoculación vaginal en voluntarias sanas produce la aparición rápida de un eritema en la mucosa y de una secreción purulenta durante los primeros 6 días y se acompaña de un ascenso del pH vaginal y de una reducción del glucógeno epitelial. Parece que la adhesividad a las células epiteliales vaginales caracteriza a las tricomonas patógenas y que esta característica es hasta cierto grado hormono-dependiente.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico se sospecha a partir de la sintomatología de la paciente (sintomáticos hasta el 50% de los casos), el aspecto de la secreción, el pH alcalino o la combinación de estos factores.

- *Examen clínico.* Enrojecimiento difuso de vagina, cuello y/o vulva, que puede aparecer edematosa. Secreción vaginal espumosa de color amarillo-verdoso. La paciente puede refe-

rir prurito, dispareunia, disuria y algún grado de dolor abdominal bajo.

- *Colposcopia*. Pueden aparecer distintas colpitis, siendo las más frecuentes:
 - Colpitis focal: cérvix con aspecto «de fresa», en manchas constituidas por puntos rojos sobre una mucosa hiperémica. Es el tipo más frecuente.
 - Colpitis difusa: fondo rosado y punteado rojo intenso en todo el epitelio.
 - Colpitis hipertrófica: granulomatosa, frecuente en gestantes.
- *Examen microscópico*: Es el método más simple, más rápido y con mucho el más barato para confirmar el diagnóstico. Se puede realizar obteniendo una preparación en fresco disolviendo una gota de flujo con una gota de suero fisiológico. Con la tinción de Papanicolau las trichomonas se tiñen de azul.
- *Cultivo*: El cultivo en medio de Diamond detecta el 90% de los casos.
- *Test de nitracina*: Alcalinización del pH vaginal.

El *Metronidazol* es el fármaco de elección: 2 g monodosis v.o ó 500 mg/8 h/7 días v.o (en caso de recidivas). Óvulos vaginales de 500 mg/7 días de elección durante el primer trimestre del embarazo. Otra alternativa es el Tinidazol: 2 g monodosis v.o. Contraindicado en el embarazo. El Clotrimazol 100 mg/ día / 6-12 días, se puede considerar una alternativa aceptable durante el primer trimestre del embarazo. En cepas resistentes se utiliza el Metronidazol o Timidazol de 5-7 días v.o, asociado a tratamiento intravaginal. La pareja sexual debe recibir tratamiento así como los pacientes sintomáticos. El efecto secundario más característico de este tratamiento es el efecto antabus.

Candidiasis

Cuadro producido por levadura del género *Cándida*, aislándose *C. Albicans* en un 80-90%. El resto son *C. Glabrata* y *C. Tropi-*

calis. La infección por *Cándida* representa entre un 20-30% de todas las infecciones genitales y son las más frecuentes de las micosis humanas. La *C. Albicans* es un comensal que puede formar parte de la flora digestiva, piel y mucosas, actuando como reservorio si solo se hace tratamiento vaginal local. Los *factores predisponentes* están presentes, probablemente en casi todas las pacientes con candidiasis, aunque su identificación no siempre es posible:

- *Gestación*: Es el factor predisponente más frecuente. Los niveles hormonales elevados durante el embarazo, así como el contenido de glucógeno de la vagina constituye un ambiente favorable para su crecimiento.
- *ACO*: Las nuevas formulaciones que contienen cantidades reducidas de agentes estrogénicos no parecen aumentar la predisposición. No se puede olvidar el papel de la *cándida* como oportunista secundario a otras infecciones vaginales (condilomas, herpes...).
- *Antibióticos*: Los antibióticos de amplio espectro reducen el número de bacterias residentes protectoras.
- *Factores metabólicos*. Se ha mencionado como factores el hipotiroidismo, la diabetes, la anemia, el déficit de Zinc. La aparición de candidiasis en la piel de la vulva debe indicar la búsqueda de diabetes. Las enfermedades que disminuyen la respuesta inmune (SIDA) se asocian a candidiasis recidivante.
- *Dieta*: Algunas pacientes pueden presentar recidiva de candidiasis al ingerir una cantidad elevada de productos con azúcar refinado.
- *Inmunología*: Las alteraciones del sistema inmune se incluyen entre los factores predisponentes más importantes.
- *Transmisión sexual*: Muchos autores señalan la escasa frecuencia de afectación de la pareja sexual, soliendo estar confinada la infección a pacientes diabéticos o inmunodeprimidos.

La infección es asintomática entre 10-20%. Los síntomas más frecuentes son la *leucorrea* (blanquecina, grumosa, viscosa, for-

mando pseudomembranas), aunque la mayoría de las pacientes presentan secreción vaginal escasa en alguna etapa de la infección, prurito y sensación de quemazón vaginal (que aumenta en la segunda mitad del ciclo), *irritación vaginal, disuria, dispareunia, eritema vulvoperineal, edema en labios, pH vaginal menor de 4,5*.

El diagnóstico lo realizaremos por la sintomatología clínica así como por el examen. En toda paciente con prurito, eritema y/o grietas vulvares, anales o perianales, o placas caseosas (aspecto de leche cortada o yoghurt) en la vagina se debe sospechar la presencia de candidiasis.

- *Examen microscópico en fresco*. La exploración al microscopio del material vaginal mezclado con suero fisiológico constituye el método más valioso para el diagnóstico diferencial de las vaginitis. Permite visualizar los micelios en el caso de candidiasis. El predominio de lactobacilos en un caso de vulvovaginitis es una prueba evidente de candidiasis.
- *Preparación con KOH*. Es el método más eficaz para la identificación rápida de cándida, permitiendo visualizar más claramente que en la prueba anterior los micelos.
- *Tinción de Papanicolaou*. Tinción de Gram. Sensibilidad del 100%.
- *Cultivo*. Medio de agar dextrosa Saboraud. Se recurre a él cuando fallan las técnicas anteriores.

El tratamiento puede ser:

- *Local*. Las diferentes formas de presentación tópica son igualmente eficaces. Los más efectivos son los derivados azólicos: *Clotrimazol, tabletas o crema vaginal al 1%*: 100 mg/12 horas /4 días, ó 100 mg/24 horas /7 días, ó 500 mg monodosis y repetir al 7º día. *Ketoconazol óvulos* 400 mg/24 h/ 5 días. *Miconazol óvulos* 100 mg/12 h/7 días.
- *Sistémico*. *Fluconazol* 150mg dosis única. *Ketoconazol* 250 mg/12 h/5 días. *Itraconazol* 200 mg/12 h/3 días. *Nistatina* 500 mg/8 h/7 días. En las formas resistentes al tratamiento convencional, está indicado cambiar el antifúngico o asociar ácido bórico tópico 600 mg/12 h/15 días.

Las pacientes que presentan 3 o más episodios demostrados mediante cultivo de *Candida* por año se puede considerar «crónica», «*recidivante*» o como «casos reactivados». En estas pacientes siempre se debe establecer en primer lugar la identidad de la especie mediante el cultivo adecuado. (Las otras especies de *Candida* no tienen la misma sensibilidad frente a todos los imidazoles.)

Por otra parte, no se debe asumir que el tratamiento que funcionó previamente funcionará necesariamente de nuevo en la misma paciente. (Existen gran número de cepas que varían de un episodio a otro.) Se debe eliminar la ingestión de dulces, caramelos, lácteos y edulcorantes artificiales que contengan lactosa. Ante el primer signo de infección y ante tratamientos prolongados se debe utilizar ropa interior desechable y evitar el uso de irritantes locales.

Todas estas pacientes deben recibir tratamiento al menos durante dos semanas, independientemente del agente escogido. En el caso de que existan más de 4 episodios en un año, se propone el tratamiento profiláctico supresor a largo plazo: *Ketoconazol* 100 mg/día v.o durante 6 meses; *Clotrimazol* 500 mg/semana/6 meses; *Itraconazol* 200 mg v.o durante los días 4º y 5º de la menstruación durante 6 meses.

Vaginitis estafilocócica

Antes de 1980 la aparición de *Staphylococcus* en vagina era una curiosidad que se limitaba a la comunicación de casos aislados. A partir de esta fecha se comunicaron los primeros casos de *Síndrome del shock tóxico* en mujeres durante la menstruación y se relacionó la presencia de *S. aureus* a nivel vaginal con la utilización de tampones. El tampón es un medio de cultivo muy rico para el *Staphylococcus*. Las erosiones que origina el tampón en la mucosa permite el paso a la circulación de la enterotoxina, originando el cuadro clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coll C, Ramírez A, Sánchez R. Vulvovaginitis en la práctica clínica. Ed MCS España 1998.

2. Carreras R. Infecciones en Ginecología y Obstetricia. Ed Laboratorios Abbot Madrid 1997.
3. Domínguez A, Brrabeig I, Salleras L. Epidemiología de las ETS. *Clinic Invest Gin Obst* 1998;25:1.
4. Delgado E. Repercusión de las ETS en la salud de la mujer. *Clinic Invest Ginec Obstet* 1998;25:2-12.
5. Xercavins J, Centeno C. Diagnóstico y tratamiento precoz de las ETS. *Clinic Invest Ginec Obstet* 1998;25:12-37.

Infecciones víricas

B. Juliá, I. Pérez y J. J. Escribano

La incidencia de infecciones genitales víricas asciende progresivamente desde hace dos décadas en los países desarrollados. Consideradas como enfermedades de transmisión sexual (ETS), el tracto genital inferior femenino se comporta como receptor y transmisor de los agentes viriásicos, incluso de algunos que habitualmente no originan patología genital (hepatitis, CMV, HIV).

En este capítulo trataremos de exponer de forma clara, en primer lugar algunos conceptos generales sobre las infecciones virales que son necesarios para la comprensión posterior de la patología ginecológica que puedan ocasionar. A continuación nos referiremos a las infecciones virales ginecológicas que realmente tienen repercusión en nuestra práctica clínica, excluyendo el HIV, puesto que es objeto de otro capítulo en este libro.

Características generales de los virus

Los virus son agentes infecciosos parásitos intracelulares obligados, cuyo tamaño oscila entre las 10 y 30 micras.

Estructuralmente presentan dos elementos constantes: el genoma, que contiene ácido nucleico (DNA o RNA), y la cápside, formada por subunidades proteicas o capsómeros. Existe también un elemento variable, la envoltura, que participa en el proceso de adsorción y paso al interior de la célula huésped.

La defensa frente a los virus está basada en los interferones antivirales y las células killer. La respuesta en fases precoces es humoral y en estadios tardíos es de tipo celular. A su vez, los virus se defienden introduciéndose en el interior de las células y mutando a formas que hacen inefectivas las defensas generadas en la primoinfección. En la lucha contra las infecciones víricas se buscan como objetivos:

1. Reducir la transmisión del virus.
2. Evitar la infección.
3. Detener o atenuar el proceso minimizando las manifestaciones clínicas.

La quimioterapia antiviral se apoya en varios tipos de fármacos:

- Viricidas, que inactivan directamente a los agentes patógenos.
- Inmunomoduladores, que incrementan o modifican la respuesta del huésped a la infección.
- Antivirales, que inhiben la replicación vírica en el interior de la célula.

Agentes víricos relacionados con patología y/o transmisión genital femenina

Aunque existen algunos virus que se pueden transmitir por vía sexual (HIV, virus hepáticos) nos vamos a referir a los dos virus que ocasionan lesiones ginecológicas, siendo ambos motivo de consulta frecuente en las pacientes de nuestra población. Hablamos del virus del papiloma humano (HPV) y del virus del herpes simple (HSV).

Herpes genital

Los virus del herpes son virus de tipo DNA. Existen dos clases HSV tipo 1 y HSV tipo 2. La mayoría de las lesiones son producidas por el HSV 2 (66%), aunque algunos casos son producidos por el HSV 1 (33%). La transmisión se realiza por contacto directo con las lesiones cutáneomucosas o las secreciones infectadas.

La edad de las pacientes en su primer episodio está entre 18-36 años en el 80% de los casos. El riesgo de adquirir la infección es tres veces mayor en la mujer, pero este riesgo se reduce si ha existido infección previa por HSV-1. Si a pesar de este antecedente hubiera infección por HSV-2 su gravedad sería menor. Esto sugiere inmunidad cruzada entre ambos tipos virales.

Después de la primoinfección hay un período de latencia. Periódicamente se produce reactivación viral y recidiva de la infección. La frecuencia de recidivas está en relación con el tipo de virus productor de la primoinfección. El HSV-1 produce recidivas en un 15-25%. El HSV-2 sin embargo recidiva en el 70-90% de los pacientes.

Clínica

El período de incubación oscila entre 2 y 9 días.

Primoinfección = Vulvovaginitis primaria por herpes

Es la infección por HSV en ausencia de anticuerpos para HSV 1 y 2. En el 75% de los casos es asintomática. Cuando hay síntomas el cuadro se inicia con cefalea, fiebre y mialgia. A los 7-10 días aparecen lesiones genitales. Se trata de vesículas dolorosas, generalmente localizadas sobre labios mayores, menores, monte de venus. Con frecuencia se asocian cervicitis, leucorrea y disuria. La afectación vaginal es muy rara (5%).

Las vesículas se transforman en úlceras que tienden a coalescer y curan en 10-15 días. En la segunda-tercera semana hay adenopatías inguinales bilaterales y dolorosas. Muy raramente existen lesiones extragenitales, siendo las más frecuentes las de los glúteos. En ocasiones hay síntomas generales de viriasis con posible afectación hepática, pulmonar o del SNC.

Una vez superada la primoinfección, los virus permanecen latentes en el interior de las células de los ganglios nerviosos sensitivos, sin ocasionar lesión. Este estado de latencia, interrumpido por las recurrencias, persiste durante toda la vida.

Infección no primaria

Es el primer episodio clínico, pero existen anticuerpos frente a VHS.

Se trata en realidad de una recurrencia después de una primoinfección que pasó desapercibida. El cuadro clínico es menos grave, con poca sintomatología y menor duración. Son raras las complicaciones extragenitales.

Infección secundaria o recurrencia

Surge por la reactivación del virus latente en los ganglios. El número de recurrencias es más alto en las pacientes infectadas por HSV-2 que en las infectadas por HSV-1.

Las recidivas están precipitadas por algunos factores:

- Traumatismos cutáneos.
- Enfermedades infecciosas generalizadas.
- Stress.
- Menstruación.
- Estados de inmunodepresión.

Hay ausencia de afectación general (salvo infección concomitante). El cuadro clínico suele ser más leve y de menor duración y puede ir precedido de síntomas prodrómicos (parestias). Son muy raras las manifestaciones extragenitales.

Diagnóstico

Si sólo utilizamos la clínica el error diagnóstico es superior al 40%. Por eso se requiere confirmación microbiológica. La sensibilidad y especificidad dependen del número de partículas víricas

que haya en la muestra. Lo ideal es obtener la muestra de una vesícula, levantando la piel con una aguja estéril y raspando en su base con un hisopo que se incluirá en un medio de transporte adecuado para virus y se mantendrá a 4 °C hasta su llegada al laboratorio. De las vesículas se aíslan virus en el 90% de los casos. Si la muestra se obtiene de las úlceras se aislará el virus en el 70% de los casos y si se recoge de las lesiones con costra sólo se aislará en un 25%.

La detección en menos de 24 horas puede realizarse mediante técnicas de inmunofluorescencia o inmunoenzimáticas. Se hará diagnóstico diferencial con otras úlceras genitales (sífilis, chancro blando, etc.).

Tratamiento

El fármaco de elección es el ACICLOVIR. Las pautas a utilizar son las siguientes:

Por vía oral:

- Primoinfección. 200 mg/5 veces al día durante 10 días.
- Recurrencias. 200 mg/5 veces al día durante 5 días.
- Profilaxis. 400 mg/2 veces al día durante un año (tratamiento continuo supresor).

Por vía intravenosa, en los siguientes casos:

- Cuadros graves.
- Lesiones diseminadas.
- Embarazadas (en ellas la primoinfección aumenta la tasa de aborto y parto pretérmino y, si el cuadro se produce después de la 37 semana sin tratamiento habría un 50% de sepsis neonatal, debiéndose realizar tratamiento con aciclovir IV y cesárea antes de 6 horas de bolsa rota).

En las recurrencias, sólo en caso de embarazo a término, existe un riesgo del 1-2% de herpes neonatal.

Otros fármacos en el tratamiento del herpes:

- VALACICLOVIR. Mejor biodisponibilidad con igual eficacia.
- FOSCARNET. Fármaco de 2ª elección en caso de resistencia al Aciclovir. Es inhibidor competitivo de la polimerasa. No se absorbe por vía oral.

HPV (Virus del papiloma humano)

Actualmente en aumento, es considerada la causa más frecuente de ETS de etiología vírica. Su transmisión se produce casi exclusivamente por vía sexual (algún caso a través de verrugas vulvares de las manos y algún caso raro de papilomatosis laríngea del recién nacido, a través del canal del parto).

Se trata de un virus DNA con 66 subtipos, la mayoría con tropismo por las células escamosas, que no ha sido posible aún cultivar.

Se considera que es un factor etiológico de cáncer de cérvix, aunque precisa de otros cofactores para producir su efecto oncogénico:

- Tabaco.
- Otros virus.
- Otras ETS.
- Inmunodepresión.

Según su potencial oncogénico se pueden definir varios grupos:

- Subtipos de bajo riesgo: 6, 11.
- Subtipos de riesgo intermedio: 31, 33, 35.
- Subtipos de alto riesgo: 16 (más en lesiones escamosas) 18 (más en adenocarcinoma).

El potencial oncogénico sobre cérvix es 1.000 veces mayor que sobre vulva y vagina.

Epidemiología

Tiene una infectividad del 70%. El período de incubación es variable, entre 3 semanas y 8 meses (media: 3 meses).

Se pueden definir varias fases tras la inoculación del virus:

1. Fase de incubación.
2. Fase de expresión activa.
3. Fase de contención.
4. Fase tardía.

1. Fase de incubación

Es una fase asintomática de infección latente. En función de factores como el tipo de HPV y la susceptibilidad del huésped, pueden aparecer manifestaciones de la infección.

2. Fase de expresión activa

Aparecen las lesiones epiteliales típicas:

a) *Lesiones* clínicas:

- Condilomas: Verrugas de aspecto exofítico, pediculadas, con proyecciones digitiformes, hiperqueratósicas: «crestas de gallo», sobre epitelio escamoso. En mucosas: masas carnosas, húmedas, blancorosasáceas.
- Pápulas pigmentadas o no pigmentadas: Son lesiones planas, lisas, que pueden ser coalescentes. Suelen asociarse a subtipos de alto riesgo.

b) Lesiones subclínicas: Son lesiones detectables por colposcopia tras aplicar ácido acético. También se podrían detectar:

- Por citología: Hallazgo de coilocitos (células grandes, balonizadas, con un halo perinuclear). Son patognomónicas de HPV.
- Por técnicas de: Hibridación molecular, técnicas de detección de ADN (Southern Blot). PCR (prueba de reacción en cadena de la polimerasa).
- Por biopsia.

Todas estas técnicas no se realizan en la práctica clínica habitual.

Las lesiones clínicas y subclínicas se diferencian en su aspecto macroscópico, pero microscópicamente las lesiones celulares son idénticas.

3. Fase de contención

Se pone en marcha la respuesta inmunológica del huésped, aproximadamente a los 3 meses de las manifestaciones clínicas.

Dicha respuesta no aparece en caso de alteraciones en la función de los linfocitos T.

4. Fase tardía

La situación puede evolucionar en dos sentidos:

- a) *Regresión permanente*: Desaparición total de las manifestaciones clínicas e imposibilidad de detección mediante las técnicas habituales (citología, colposcopia y biopsia). Al persistir el DNA viral en las células, en teoría, pueden comportarse como transmisores de la infección.
- b) *Expresión permanente*: Puede haber una manifestación constante de la enfermedad o bien alternar períodos sintomáticos con otros libres de la enfermedad.

Al ser la infección por HPV una infección multicéntrica, que pueda afectar a todo el tracto genital inferior, la valoración de cada paciente debe incluir:

- Cérvix.
- Vagina.
- Periano.

Esta evaluación se hará con ácido acético y lugol para vagina y cérvix y, con acético en región perianal.

Prevención

Secundaria. Fomentar un mayor uso de métodos de barrera.

En un futuro no muy lejano se espera que estén disponibles vacunas que ya han superado la fase de experimentación animal.

Terciaria: Tratamiento precoz de las lesiones provocadas por HPV.

Tratamiento

Actualmente no se dispone de ningún tratamiento etiopatogénico, directamente antivírico de eficacia probada.

Existen varias formas de tratamiento:

- Métodos químicos.
- Métodos inmunológicos.
- Métodos quirúrgicos.

1. Métodos químicos

Podofilotoxina. Se usa en lesiones aisladas de vulva (no indicado en gestantes, ni sobre mucosas).

5 fluoracilo tópico. Inhibe la síntesis de ácidos nucleicos y la división celular. Tiene toxicidad local, sobre todo si se usa en piel. Se usará en las siguientes indicaciones:

- Condiloma vaginal /1aplic.semanal/10 semanas, uretrales y anales.
- Coadyuvante en tratamiento láser.

Ácido tricloroacético al 80% en alcohol de 70°. Es cáustico. Las indicaciones son:

- Lesiones aisladas de vulva y periné.
- Se puede utilizar en gestantes.

2. Métodos inmunológicos

Vacunas. En fase de experimentación.

Interferón B. Son glucoproteínas con propiedades antivirales inespecíficas e inmunomoduladoras (disminución de la transcripción de los oncógenos E6 y E7, que una vez incorporados al geno-

ma celular resultarían causantes de progresión tumoral en células infectadas por HPV 16-18).

Serían útiles en lesiones extensas (para reducir la lesión antes de aplicar métodos destructivos) y en lesiones refractarias al tratamiento (para prevenir y evitar recidivas) y sobre todo como complemento de métodos destructivos como el láser.

Imiquimod. Inductor de citoquinas en crema al 5%, puede determinar inducción de interferón y factor de necrosis tumoral a nivel local. Utilizado en verrugas genitales externas y perianales.

3. Métodos quirúrgicos

Asa de diatermia: Para extirpación de lesiones grandes. Los condilomas pequeños pueden electrocoagularse.

Crioterapia. En lesiones escasas y queratinizadas. Tiene el inconveniente de que se controla mal la profundidad de la destrucción tisular.

Láser: Pueden tratarse lesiones externas tanto clínicas como subclínicas. Puede usarse en gestantes. El tratamiento con láser puede complementarse con 5 Fluoracilo tópico en lesiones vaginales, ano o introito o con Interferón en lesiones de cualquier localización desde 2 ó 3 millones de U/día durante 10 días.

A la hora de realizar el tratamiento debemos tener en cuenta que la posible acción oncogénica del virus es 1.000 veces superior sobre cérvix que sobre vagina y vulva. Esto es debido a que el epitelio de la zona de transformación es un epitelio inestable. Así, cuando tratamos lesiones cervicales, estamos haciendo una prevención del cáncer de cérvix, mientras que cuando tratamos lesiones en el resto del tracto genital estamos intentando controlar la diseminación de la enfermedad.

Situación especial: HPV y embarazo

Existe escaso riesgo de transmisión al recién nacido, aunque puede darse:

- Papiloma juvenil laríngeo.
- Condilomas anogenitales.
- Condilomas conjuntivales.

No existe indicación de cesárea, salvo que existan lesiones muy floridas en el canal del parto que presenten riesgo hemorrágico (actualmente en discusión).

En general, se hace tratamiento expectante. Si existe condilomas acuminados pueden tratarse para disminuir las lesiones al mínimo.

El tratamiento se puede realizar con:

- Crioterapia.
- Ácido tricloroacético.
- Asa de diatermia.
- Láser.

Los mejores resultados se obtienen cuando el tratamiento se realiza entre las semanas 27 y 32 (existen menos recidivas).

BIBLIOGRAFÍA

1. Documentos de Consenso SEGO. Grupo de Enfermedades de transmisión sexual. 1996.
2. Infección por Papilomavirus en ginecología. Comino Delgado R. Arké. 1995.
3. Genital tract infection in women. Heve MJ. Ed. Longman. Capítulos 13 y 14. 1988.
4. Actualización en Obstetricia y Ginecología. Precis V. ACOG. 1998;1:85-91.

HIV y su repercusión ginecológica

J. F. Bértolo, J. J. Escribano y M. A. Manzanares

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus de la familia de los retrovirus del que se han identificado dos tipos, VIH-1 y VIH-2. El primero es el más frecuente y ha infecta-

do a millones de personas en todo el mundo y, por lo general, conduce a la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El VIH-2 se encuentra principalmente en residentes o visitantes del África Occidental, se transmite con menor eficacia y causa una evolución más indolente del proceso que el VIH-1. Ambos tipos de VIH tienen una estructura viral y genómica muy similar, con casi un 50% de homología. Se encuentran los mismos genes en ambos virus, con excepción de que el primero contiene el VPU en tanto el segundo contiene el VPX.

Se han hecho secuencias genéticas de virus VIH-1 aislados en todo el mundo y se han identificado 8 cepas mayores («tipos»): A-H y la categoría O, que contiene variantes de reciente detección muy divergentes de los tipos antes detectados. Casi todas las infecciones en EE.UU. y en Europa son por VIH tipo B.

El virión de VIH consta de cuatro capas básicas. En el centro tiene un núcleo cilíndrico asimétrico electrodenso con dos bandas idénticas de RNA. Alrededor de este núcleo se encuentra una capa de proteínas de la cápside. Rodeando a esta capa se encuentra la capa de la matriz que sirve como revestimiento interno de la envoltura viral externa. La capa más externa es una doble capa de lípidos derivada de la membrana plasmática de la célula huésped. Embebida en la capa externa se encuentra la proteína transmembrana, gp41, donde se ancla la glucoproteína mayor de superficie, gp120. Esta glucoproteína forma proyecciones globulares en la superficie viral, que sirven como sitios de inserción primaria de las partículas de VIH a las moléculas de superficie CD4 en las células huésped preferidas.

El genoma de VIH-1 está constituido por genes que codifican proteínas estructurales, reguladoras y accesorias. En los extremos de los genes para las proteínas virales se encuentran elementos de repetición terminal largos que regulan su expresión, pero no codifican proteínas. Estos elementos se generan durante la transcripción inversa e incluyen promotores/activadores de la transcripción, el elemento de respuesta transactivadora que sirve como sitio de unión para el transactivador, elementos mediadores del procesamiento de mRNA y la integración proviral así como los finalizadores de la transcripción.

Inmunología

El sistema inmunitario funcional de los adultos tiene varios componentes críticos en su respuesta a la infección por VIH que incluyen linfocitos B y T, células presentadoras de antígeno, antígenos de histocompatibilidad mayor de tipo I y de tipo II, células asesinas naturales y citocinas.

Antes de la infección u otra estimulación antigénica, los linfocitos B se encuentran como células «ingenuas». Después de su estimulación durante la infección, los linfocitos B forman dos subgrupos específicos para VIH, los que secretan activamente anticuerpos específicos contra el virus y aquellos estimulados para empezar la secreción de anticuerpos (células con memoria).

De manera similar, hay linfocitos T como células «inocentes» y aquellas con memoria específica por una exposición previa al virus. Las células asesinas naturales y otros componentes inespecíficos del sistema inmunitario, no tienen memoria para infecciones específicas. Las citocinas son polipéptidos celulares que regulan la función inmunitaria celular mediante señales intercelulares.

La infección inicial por VIH-1 en adultos a menudo es seguida, de dos a seis semanas después, por un síndrome viral agudo caracterizado por fiebre, faringitis, mialgia, adenopatía hipersensible, exantema inespecífico, que duran de siete a catorce días. Se observa un descenso agudo en los linfocitos circulantes con normalización bastante rápida de las cifras. Durante este período hay una replicación y diseminación viral rápida hacia ganglios linfáticos y células monocíticas. La carga viral circulante es alta en ausencia inicial de una respuesta eficaz de anticuerpos.

Típicamente aparecen anticuerpos IgM uno a dos meses de la exposición a VIH seguidos por la aparición de anticuerpos IgG. Conforme aumentan las titulaciones de anticuerpos contra VIH la carga viral circulante desciende y las personas infectadas entran en un período asintomático que a menudo dura de tres a once años o más.

La característica de la infección por VIH es una depleción progresiva y lenta de linfocitos T circulantes, por destrucción, secuestro, o ambas cosas, de estas células en tejidos linfoides, como los ganglios linfáticos.

Durante la infección aguda hay datos de que puede haber destrucción celular como producto de la lisis de células aisladas o la formación de sincitios. La lisis de células aisladas puede ser producto de los efectos tóxicos del acúmulo de fragmentos transcritos de DNA viral no integrados, interrupción del procesamiento del RNA de la célula huésped por cifras altas de traducción de RNA de VIH, o por daño acumulativo a la membrana de la célula huésped debido a la protrusión de viriones múltiples.

Aspectos epidemiológicos y clínicos

La epidemia de la infección por VIH surgió en 1981 en EE.UU., con informes de enfermedad grave por microorganismos oportunistas, en homosexuales varones. En el transcurso de un año, los informes de una enfermedad similar en mujeres simbolizaron una epidemia inminente propagada por contacto heterosexual e inyección de drogas ilícitas, concretada en minorías raciales y étnicas. Las mujeres contribuyen con un porcentaje creciente de informes de casos de SIDA que hoy se encuentra entre las principales causas de muerte en mujeres en edad reproductiva.

Según datos publicados por la Organización Mundial de la Salud, existen en el mundo unos 11 millones de pacientes seropositivos frente al VIH, de los cuales 4,5 millones presentan Síndrome de Inmunodeficiencia Humana. España es desde 1992 el país de Europa con más casos notificados y desde 1990 el que presenta mayores tasas de incidencia anual.

La epidemiología de la infección por VIH se ha delineado sobre todo a través de la vigilancia de la salud pública. Estos sistemas de vigilancia de estos virus y enfermedades vinculadas incluyen informes de mortalidad, vigilancia de SIDA e informe de infección por VIH así como estudios serológicos anónimos del virus. Estos sistemas de vigilancia se dedican a la distribución y las características de las personas con la infección mencionada e incluyen las variedades de la enfermedad desde la infección temprana hasta la muerte. La vigilancia de los informes de mortalidad y SIDA define el impacto de la infección por VIH en etapa terminal, en tanto que el de estas infecciones y los estudios serológicos anónimos

ayudan a detectar personas con la infección de adquisición más reciente.

Los estudios epidemiológicos especiales de grupos seleccionados han aumentado los datos de vigilancia basados en la población general, con información adicional acerca de las características y conductas personales de los infectados por el virus y la evolución natural de las enfermedades vinculadas con VIH.

La infección por VIH ha surgido como principal causa de muerte en EE.UU., especialmente en adultos jóvenes (25-44 años). Entre las mujeres de este grupo, la infección por VIH fue la tercera causa de muerte, la quinta en mujeres blancas y la principal en negras. La tasa de mortalidad por VIH desde 1981 ha ido en aumento hasta llegar a 11,6 por 100.000 mujeres de 25 a 44 años en 1994.

La vigilancia de enfermedades graves vinculadas con VIH sigue siendo esencial para precisar la evolución y el impacto de la epidemia. Cuando se inició la vigilancia de salud pública del SIDA en 1981 todavía se desconocía el agente causal. La definición original de los casos se restringió a relativamente pocas enfermedades oportunistas indicativas de inmunidad mediada por células defectuosas en personas sin causas subyacentes de inmunodeficiencia.

Con la identificación del virus como causa del SIDA y el perfeccionamiento de una prueba de anticuerpos contra VIH en 1985, la definición de casos se expandió para incluir trastornos adicionales estrechamente vinculados con la inmunosupresión en personas positivas para anticuerpos contra dicho virus.

En 1993, la definición de casos de SIDA se expandió para incluir a todas las personas infectadas por el virus con menos de 200 linfocitos CD4+. Como consecuencia de estas nuevas definiciones, se ha observado que el porcentaje de casos que ocurren en mujeres se ha incrementado de forma constante de 7% en 1985 hasta 18% en 1994. Este aumento refleja el informe de SIDA en personas que cumplen los criterios nuevos de linfocitos CD4+, pero todavía sin una enfermedad por oportunistas que defina al SIDA.

Casi todos los casos de SIDA en mujeres se suelen dar en regiones urbanas grandes. En 1994 el 75% de las mujeres con SIDA eran residentes en regiones metropolitanas con poblaciones de más de un millón de habitantes; el 10% en poblaciones entre me-

dio millón y un millón de habitantes; el 6% provenía de las áreas rurales.

El 74% de las mujeres con SIDA en 1994 eran negras o latinas. Entre las latinas la tasa de incidencia de SIDA tienen más probabilidad por haber sido infectada por inyección de sustancias ilícitas o relaciones sexuales con algún usuario de estas. Las diferencias en la incidencia de SIDA por raza y grupo étnico reflejan la concentración de mujeres minoritarias en regiones con prevalencia de conducta de alto riesgo, como inyección de drogas o uso de cocaína de tipo crack.

La edad promedio de las mujeres con SIDA fue de 35 años. El 86% tenían entre 15 y 44 años. 23% eran menores de 30 años, lo que indica que ocurre una transmisión sustancial de VIH durante la adolescencia y en los primeros años del tercer decenio de la vida.

La forma de exposición al virus también varía; entre las mujeres de 30 a 49 años la exposición principal al virus es el uso de drogas inyectables. El porcentaje de pacientes de SIDA atribuido a transmisión heterosexual es más en mujeres de 13 a 19 años. El SIDA atribuido a transfusiones es más frecuentes en mujeres de 50 años o más.

La importancia del SIDA en Ginecología radica en el hecho de la transmisión heterosexual, encontrando el virus en fluidos como la sangre, semen o secreciones vaginales. El riesgo de transmisión durante la relación sexual de mujer a hombre oscila sobre el 12%, mientras que de hombre a mujer se sitúa en un 10%, correlacionándose con el estado clínico, con la práctica de sexo anal, edad superior a 45 años y la menstruación.

Existen algunas situaciones en ginecología en las que se debe sospechar la presencia del VIH tales como episodios fulminantes de herpes genital resistente al tratamiento o recidivante, la aparición de candidiasis vaginales de repetición o la condilomatosis recurrente. Los porcentajes de asociación entre Lesión Escamosa Intraepitelial (SIL) y VIH varían entre un 8-75%, siendo su evolución natural más agresiva con tendencia a la invasión. Además destaca una tasa del 80% de asociación entre SIL-HPV-Seropositividad, en relación al 54% de la población control. En la población con SIDA clínico la tasa de SIL se eleva al 40% y el porcentaje de asociación con infección HPV es de casi el 100%. Las pacientes con serología positiva VIH más susceptibles para desarrollar SIL son aquellas con ni-

veles de CD4 bajos, asociando con más frecuencia la presencia de HPV 16 y 18. Se recomienda por tanto en nuestro medio la conveniencia de efectuar serología sistemática VIH en pacientes con SIL de alto grado, pues la tasa de VIH positivo encontrado es del 11%. El enfoque de la paciente VIH desde el punto de vista ginecológico, además del control citológico seriado de patología cervical, debe consistir en descartar el síndrome neoplásico del tracto genital inferior, debido a la asociación entre SIL y Neoplasia Intraepitelial Vulvar (VIN) entre el 25-55% y entre SIL y Neoplasia Intraepitelial Vaginal (VAIN) entre el 10-20% de los casos. En casi el 100% de las ocasiones se encuentra asociación con el HPV.

Diagnóstico

Los estudios más utilizados para la infección por VIH son pruebas serológicas de anticuerpos IgG contra la envoltura viral. Se dispone en el comercio de inmunovaloraciones enzimáticas específicas para VIH-1 y VIH-2 como equipos para prueba de ambos virus de manera simultánea. Se coloca el suero o plasma de la paciente en los recipientes y si hay anticuerpos contra VIH éstos se unen al antígeno presente en ellos. Se agrega IgG antihumana con una enzima incluida, y ésta se une a cualquier anticuerpo de la paciente unido al antígeno de VIH. Ocasionalmente se encuentran respuestas indeterminadas en una persona con infección reciente y en el proceso de estructuración de una respuesta completa de anticuerpos.

Las pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) son sensibles y útiles para confirmar el estado de infección. Debido a que puede detectar cantidades pequeñas de virus y no depende de una respuesta de anticuerpos a la infección, la PCR se utiliza en clínica en personas que se sospecha recientemente infectadas y potencialmente en el período de ventana entre la infección y la aparición de anticuerpos específicos contra VIH detectables.

Tratamiento

El uso de antirretrovirales en mujeres se ve complicado por la relativa escasez de información en cuanto a diferencias potenciales

de género en farmacocinética, toxicidad, eficacia o ambas cosas de los fármacos y su uso durante el embarazo. A principios de la epidemia, los estudios clínicos rechazaron a mujeres en edad de procrear por el riesgo potencial de los fármacos para el feto. Posteriormente se modificaron las regulaciones de la FDA para permitir a las mujeres en edad reproductiva ingresar en tales estudios si utilizaban anticonceptivos adecuados. Sin embargo aunque el porcentaje de mujeres incluidas ha ido en aumento, no ha sido posible un análisis separado de la seguridad y eficacia de los antirretrovirales en mujeres por la cifra limitada de las incluidas en los estudios.

Los estudios de valoración de diferencias de género en la evolución natural de la infección por el VIH no mostraron diferencias en la supervivencia y el empeoramiento de la enfermedad en varones y mujeres infectados que recibieron Zidovudina (ZDV). Las recomendaciones para uso de antirretrovirales y la profilaxis contra infecciones oportunistas han sido idénticos para varones y mujeres no embarazadas. Los antirretrovirales aprobados son entre otros la Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Estavudina, Lamivudina, Saquinavir, Abacavir, Combivir y Trizivir, resultando con gran efectividad la terapia polivalente o triple terapia. Según las últimas investigaciones no será posible una vacuna hasta los próximos 10 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Infección por VIH en mujeres. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Volumen 2. 1996.
2. Carreras R, Fernández I, Fuste P. Infección por VIH en ginecología. *Infecciones en ginecología y obstetricia* 1997;45-47.
3. Spence M. Infección por VIH en mujeres. *Acta Obstet et Gynecol* 1994;7:255-60.
4. Díaz Recasens J. Sida y otras ETS. Protocolos de la SEGO 1994.
5. Balasch J. Sida en ginecología. Casos clínicos. *Obstetricia y Ginecología* 1992;1:485-91.

14 Patología benigna de la mama

Trastornos funcionales. Inflamatorios e infecciosos

M. Teulón y J. J. Escribano

Introducción

Cualquier sospecha de patología mamaria origina gran preocupación entre nuestras pacientes y constituye uno de los motivos más frecuentes de consulta ginecológica. La mayoría de estas consultas asientan en procesos fisiológicos o de etiología benigna y su correcta valoración es crucial, ya que nos permitirá descartar procesos malignos, tranquilizar a la paciente y evitar gran parte de pruebas complementarias innecesarias.

Los síntomas mamarios se valoran adecuadamente mediante la anamnesis orientada a la mama, exploración física, las pruebas de diagnóstico por imagen y la punción con aguja fina (PAAF). En algún caso, será necesario realizar un diagnóstico anamopatológico mediante biopsia quirúrgica.

Actualmente, el programa de *screening* mamográfico viene determinado por la realización de una mamografía basal a los 50 años y posteriormente cada 2 años hasta los 65 años, excepto en aquellas mujeres con antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer grado en las que se iniciará el control a los 40 años, con una periodicidad anual hasta los 50 años. Posteriormente se incorporarán al programa de *screening* habitual.

Trastornos funcionales

- *Tumefacción mamaria del recién nacido*. Es un proceso fisiológico transitorio que aparece en algunos recién nacidos,

que cursa con aumento del tamaño mamario, rubor y secreción a través del pezón, debido a la exposición hormonal intensa durante la vida intrauterina. La conducta a seguir es expectante.

- *Telorrea*. Es un hallazgo muy frecuente, con etiología muy diversa y, asociado con mayor frecuencia a patología benigna de la mama. La primera orientación puede hacerse a partir de la exploración física:

1. La bilateralidad de la telorrea orienta hacia una afectación difusa del parénquima, por tanto suelen tener origen funcional, fisiológico o yatrógeno.
2. Si la telorrea es pluriorifical también es sugestiva de afectación difusa. Por el contrario una telorrea uniorifical, es orientativa de una afección localizada de un galactóforo: papilomas únicos, quistes solitarios o papilomatosis.
3. El aspecto del fluido es también determinante: si es purulento es característico de un proceso infeccioso, si es sanguinolento suele ser uniorifical propio de un papiloma (en algunos casos puede aparecer en el contexto de la Mastopatía Fibroquística-MFQ). La telorrea serosa suele aparecer en la mastopatía fibroquística y en los quistes simples y, suele ser bilateral y pluriorifical igual que la de aspecto lechoso.

El diagnóstico definitivo se realizará junto con el resto de pruebas complementarias: ecografía, mamografía, citología de la secreción, etc.

- *Galactorrea*. Es la aparición de secreción láctea espontánea o provocada fuera del período de lactancia o embarazo (6 meses). Es bilateral y pluriorifical. Está producida por una estimulación anómala, de múltiples orígenes, de prolactina (PRL), hormona secretada por la hipófisis, que estimula el desarrollo mamario y posibilita la producción

1. PROCESOS PRIMARIOS:
 - Origen traumático, infeccioso o tumoral sobre el eje hipotálamo-hipofisario.
 - Síndromes amenorrea-galactorrea (Argonz- Del Castillo, Chiari-Frommel, Forbes-Allbright).
2. PROCESOS SECUNDARIOS:
 - Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, Enf. de Cushing, Sd. de Nelson
 - Afecciones de la pared torácica: traumatismos, cirugía, infecciones.
3. YATRÓGENA (Más frecuente):
 - Antidepresivos tricíclicos.
 - Neurolépticos (Sulpiride, Metoclopramida).
 - Opiáceos.
 - Antagonistas antiH₂ (Cimetidina).
 - Antihipertensivos (Alfametildopa, Reserpina, Antagonistas del Calcio).
 - Amenorrea-galactorrea post-pill.
4. IDIOPÁTICAS:
 - Ansiedad crónica.
 - Estrés.
 - Ejercicio físico intenso.

Figura 1. Causas de galactorrea.

de leche durante el embarazo y período de lactancia. Hasta un tercio de los casos, cursa con niveles de PRL normal en sangre y son producidas por alteraciones en su ritmo circadiano o por hipersensibilidad del receptor mamario a la PRL (Fig. 1).

El diagnóstico se establece mediante la anamnesis meticulosa, la exploración física, y las pruebas complementarias apropiadas, realizando una determinación hormonal (PRL, FSH, LH, TSH). Si se detecta hiperprolactinemia, se debe descartar la existencia de un macroadenoma hipofisario mediante la realización de una RNM o TAC craneal.

El tratamiento será la suspensión de los fármacos responsables en los casos oportunos o el tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos: Bromocriptina, Cabergolina, etc.

Inflamaciones mamarias

Los procesos inflamatorios de la mama pueden ser agudos o crónicos.

- MASTITIS AGUDA. Es la forma más frecuente de mastitis, generalmente causadas *por una infección de tipo bacteriano* que accede a la mama por tres vías de acceso:
 - * canalicular, con entrada y diseminación a través de las vías secretoras, favorecido por el estancamiento de las secreciones.
 - * linfática, a través de fisuras en el complejo areola-pezones o piel de la mama.
 - * hematógena, en el transcurso de una sepsis. Excepcional.

Las mastitis agudas puerperales que suelen aparecer unas semanas después del parto son las más frecuentes. La puerta de entrada suele ser una fisura en el pezón, a través del cual se accede a los galactóforos hasta alcanzar el parénquima.

Los gérmenes más frecuentemente implicados son: estafilococos, estreptococos, y con menor incidencia neumococos y cocobacilos. Las mastitis agudas no relacionadas con la lactancia han ido incrementando su incidencia en relación con traumatismos originados en las prácticas sexuales y la depilación y aparece implicado hasta en un 90% de los casos el *Stafilococo Aureus*.

El cuadro clínico cursa de forma inicial con dolor y enrojecimiento de la piel que se va extendiendo hasta aparecer induración dolorosa y progresiva del tejido mamario con signos de flogosis: tumor, rubor, dolor y calor, que puede acompañarse de fiebre y escalofríos. Pueden palparse adenopatías axilares. Aparecen alteraciones en la analítica sanguínea, leucocitosis con desviación izquierda y reactantes de fase aguda. En algunas ocasiones, sólo se objetiva un dolor mamario brusco, coincidiendo con picos febriles, sin la aparición de placa o enrojecimiento mamario en el curso de una linfangitis profunda.

La imagen radiológica muestra un engrosamiento cutáneo localizado y un aumento mal definido de la densidad del tejido glandular. Los hallazgos ecográficos son también bastante inespecíficos: disminución de la ecogenicidad, distorsión de la arquitectura, dilatación de conductos y signos de edema en piel y tejido subcutáneo.

La PAAF tiene poco valor, ya que el análisis citológico muestra abundantes células inflamatorias inespecíficas y no está indicada salvo que exista tumoración palpable dominante. En general el estudio anatomopatológico no está indicado ya que es bastante inespecífico y solo se debe contemplar la realización de una biopsia que incluya piel si existe sospecha fundada de carcinoma inflamatorio. El cultivo del material en general se reserva sólo para los casos no resueltos con la antibioterapia inicial pautada de forma empírica.

Cuando se retrasa la consulta con el facultativo o cuando la mastitis interesa a una porción importante del tejido glandular o intersticial puede convertirse en una mastitis abscesificada que cursa con amplia destrucción tisular y formación de un absceso que puede evolucionar hasta la fistulización espontánea a través de la piel. La imagen mamográfica de un absceso muestra un engrosamiento de la piel y una tumoración mal definida. La ecografía revela una tumoración irregular hiperrefringente y con mayor densidad circundante.

Tratamiento médico de las mastitis agudas:

- Sintomático: analgésicos y antitérmicos.
- Calor seco local.
- Antibioterapia: se han descrito multitud de pautas, las más utilizadas son:

- * Cloxacilina 500 mg/ 8 h v.o o Amoxicilina-Clavulánico 500/8h v.o. (7 días).
- * Eritromicina 500 mg/12 h (en pacientes alérgicas a penicilinas).
- * Otras: Clindamicina, Metronidazol...

En las mastitis puerperales puede considerarse la restricción de la ingesta hídrica y en casos excepcionales la administración de un diurético suave. La interrupción de la lactancia en el curso de una mastitis aguda, sigue siendo un tema controvertido y se recomienda en el curso de procesos extensos o bilaterales.

Los abscesos pequeños pueden resolverse hasta en un 50% de los casos mediante punción aspiración con aguja fina bajo anestesia local que puede repetirse cada 3 días. Cuando la punción no resulta eficaz o la extensión del proceso es mayor, el tratamiento será el drenaje quirúrgico convencional con amplio desbridamiento de la zona.

- **MASTITIS CRÓNICAS.** Las mastitis crónicas más frecuentes aparecen en el curso de un absceso mamario mal drenado o de un tratamiento médico insuficiente y tienen un curso de evolución tórpido y con intensidad variable. En su patogenia están implicados aerobios mixtos y anaerobios y a menudo no responden al tratamiento antibiótico habitual requiriendo antibiograma preciso y tratamiento quirúrgico con amplia exéresis de la zona interesada.

Además, están descritas otras variantes:

- *Galactoceles:* Pseudoquistes de retención originados en la oclusión de un galactóforo. Se resuelve con PAAF o exéresis del mismo.
- *Comedomastitis o «Mastitis de células plasmáticas»* que aparece en el contexto de una ectasia ductal.
- *Mastitis granulomatosas:* Asociadas a cuerpos extraños o procesos tuberculosos, luéticos, actinomicóticos o lepromatosos.
- *Necrosis grasa:* Originada en un traumatismo de la mama, inicialmente aparece una zona dolorosa y posterior atrofia y retracción de la piel.
- *Ectasia ductal:* Dilatación de los galactóforos, secundario a la involución mamaria. Ocasiona telorrea, mastodinia y prurito, fibrosis, adherencias e incluso retracción del pezón. Como en el caso de otras mastitis crónicas es impor-

tante hacer diagnóstico diferencial con procesos malignos. Cuando el cuadro es importante o persistente, puede considerarse el tratamiento quirúrgico.

- *Galactoforitis retráctil*: Inflamación de etiología no infecciosa de los grandes conductos galactóforos. Se asocia a malformaciones congénitas del pezón. Cursa con una retracción progresiva y umbilicación del mismo. Tiene un curso tórpido y la aparición de fibrosis dificulta la everción del pezón. El tratamiento en la fase inicial se basa en la aplicación tópica de corticoides y, cuando aparece la fibrosis es precisa la resección de los galactóforos afectados y la plastia del pezón.
- *Absceso retroareolar recidivante*: Suele aparecer entre los 30-40 años, en pacientes con pezones congénitamente invertidos. Su aparición se relaciona con la presencia aberrante de metaplasia escamosa en el epitelio de revestimiento del galactóforo que ocasiona descamación, obstrucción e inflamación del mismo. El absceso tiende a drenar de forma espontánea al exterior mediante un trayecto fistuloso justo en el límite externo de la areola. El tratamiento es quirúrgico.
- *Enfermedad de Mondor*: Es un trastorno raro y benigno de etiología desconocida. Es una flebitis superficial de las venas de la pared torácica que parten de la areola hacia la axila. Suele cursar con la aparición de un cordón arrosariado con signos inflamatorios, sin aparición de adenopatías axilares, que evoluciona después a una retracción o «cicatriz». Puede persistir durante meses. El tratamiento es sintomático con analgésicos. Debe realizarse siempre mamografía en toda paciente con un cordón palpable aunque no exista tumor, para descartar la existencia de un proceso neoplásico.

Mastodinia cíclica

Es uno de los motivos más frecuentes de consulta en la práctica diaria, produciendo una importante alarma en la mujer que sospecha la aparición de un cáncer.

El dolor mamario sin tumoración palpable excepcionalmente es signo de neoplasia mamaria, aunque debe siempre realizar una valoración adecuada que lo descarte y permita tranquilizar a la paciente. Sólo una mínima proporción de estas mujeres requieren tratamiento sintomático o farmacológico.

De forma característica, empeora claramente en fase luteínica y se alivia con la menstruación. Constituye el síntoma principal de la mastopatía fibroquística (MFQ).

Mastopatía fibroquística

También denominada Displasia mamaria, Enf. Schimembusch o Enf. de Reclus. Se define como una reacción exagerada del tejido mamario a los cambios cíclicos hormonales. El término de mastopatía fibroquística ha sido formalmente abandonado desde el punto de vista anatomopatológico y actualmente se utiliza la denominación de «cambios fibroquísticos».

Es la patología mamaria benigna de aparición más frecuente. Se puede afirmar que casi todas las mujeres experimentan de algún modo cambios fibroquísticos. Su incidencia aumenta con la edad, siendo de un 10% en mujeres <21 años y va incrementándose hasta un 50% de las mujeres perimenopáusicas. Esta prevalencia tan alta ratifica la idea de que no deba ser considerada como un proceso patológico en todas las pacientes, sino más bien, como una respuesta «fisiológica» a las fluctuaciones hormonales cíclicas, de intensidad variable.

Los cambios fibroquísticos se traducen en un aumento de la densidad mamaria que dificulta la exploración clínica y radiológica y que incrementa el riesgo de omitir el diagnóstico de un proceso canceroso precoz subyacente, sin que esto signifique que sea una lesión con potencial maligno, al menos en la mayor parte de los casos.

Se desconoce con claridad la etiopatogenia del proceso aunque ha sido implicado un desequilibrio hormonal entre estrógenos y progestágenos que produce cambios cíclicos en el tejido mamario que inducen cambios en el estroma y epitelio de la mama.

Su manifestación clínica más frecuente es la mastodinia. La afectación clínica e histológica suele ser bilateral y con frecuencia más intensa en cuadrantes superoexternos. La paciente, refiere hi-

persensibilidad difusa que puede irradiarse hasta el brazo, aumento del volumen mamario, sensación de pesadez y aparición de nodularidad difusa e incluso de percepción cíclica de una tumoración dolorosa en cuadrantes externos de la mama. Puede aparecer secreción por el pezón pluriorificial de aspecto verdoso.

Suele iniciarse en la tercera década de la vida y sigue un curso crónico con recaídas hasta el climaterio.

Se han descrito tres etapas clínicas:

1. Mazoplastia. Acontece en la tercera década de la vida. El dolor se localiza preferentemente en cuadrantes superoexternos y cola axilar. Existe proliferación intensa del estroma.
2. Adenosis. Aparece en el cuarto decenio y cursa con múltiples nódulos mamarios (2-10 mm) con mastalgia premenstrual. Existe hiperplasia y proliferación de conductos, conductillos y células alveolares.
3. Quística. Aparece a finales de la 4ª y 5ª década. Los quistes pueden ser únicos (enf. de Cooper) o múltiples (enf. de Reclus).

Está caracterizada por una proliferación disarmónica de los componentes del estroma y parénquima. Los nódulos son quísticos, dolorosos, hipersensibles, de tamaño variable, pudiendo medir desde milímetros hasta 5 cm.

La afectación puede incluir todos los tejidos de la mama (epitelio lobulillar, ductal o estroma) aunque generalmente es predominante en uno. Se ha dividido la lesión histológica en tres categorías pronósticas según el riesgo subyacente a padecer cáncer de mama: cambios no proliferativos (70%), proliferativos sin atipias (26%) y proliferativos con atipias (4%). Sólo esta última, la hiperplasia ductal con atipias tiene un riesgo asociado de desarrollar cáncer de mama.

La exploración clínica es importante y en condiciones ideales debe realizarse en la fase postmenstrual, asimismo, debe alentarse a la paciente que realice una autoexploración regular. Los estudios de imagen (mamografía y ecografía) y el PAAF son recursos diagnósticos importantes. La ultrasonografía permite distinguir entre tumores sólidos y líquidos. Con frecuencia las formaciones quísticas desaparecen en uno o dos ciclos menstruales, sin que sea precisa su

punción ni exéresis, que quedará reservada a los macroquistes y a las formaciones de aspecto radiológico indeterminado o sospechoso.

Dado que aún no está claro el origen de estos cambios se han propuesto múltiples tratamientos de carácter empírico, con resultados irregulares y a menudo controvertidos. Se ha demostrado hasta un 20% de éxitos en cualquier tratamiento basándose en el efecto placebo:

- *Medidas mecánicas*: Sujetador bien ajustado.
- *Medidas dietéticas*: Eliminación de metilxantinas (café, té, colas y chocolate), grasas en la dieta y tabaco. Administración de vitamina A, E y complejo B y aceite de Onagra.
- *Diuréticos suaves*. No existe base teórica para su utilización.
- *Tratamientos hormonales*: Basados en el «hipotético desequilibrio» estroprogestagénico.

Anticonceptivos orales:

- Progestágenos; vía oral o tópica empleados en 2ª fase del ciclo.
 - Antidopaminérgicos: Bromocriptina en primera fase o durante todo el ciclo. Presenta efectos colaterales con frecuencia (náuseas, mareos, vómitos).
 - Antiestrogénos: Tamoxifeno a dosis bajas.
 - Antigonadotropinas: Danazol 50-200 mg/día con buenos resultados, aunque con efectos secundarios importantes en dosis > 50 mg (incremento ponderal, acné, trastornos menstruales).
 - Análogos de GnRH, excepcionalmente.
-
- *Psicofármacos*: Benzodiacepinas.
 - *Antihistamínicos*.
 - *PAAF*. En casos con mastopatía de predominio quístico, la punción puede paliar molestias en áreas concretas además de ser un importante instrumento diagnóstico.
 - *Cirugía*. Mastectomía subcutánea y prótesis. Solo se contempla en mastopatías de alto riesgo de malignización o en aquellos casos excepcionales, en los que la afectación es incapacitante y resistente al tratamiento médico.

Macroquistes

Son nódulos de contenido quístico, móviles y bien delimitados, que pueden ocasionar dolor localizado debido a su crecimiento rápido. Son los tumores mamarios más frecuentes, con máxima frecuencia entre los 35-50 años. Los quistes simples no aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama, aunque al presentarse como nódulo dominante es preciso descartar su malignidad. La PAAF permite realizar diagnóstico citológico del contenido del quiste. El tratamiento inicial debe ser la punción evacuadora preferiblemente con control ecográfico. Sólo en casos persistentes o de aspecto ecográfico dudoso debe realizarse exéresis quirúrgica.

Traumatismos

Los traumatismos pueden ocasionar necrosis grasa postraumática que se manifiesta como una tumoración sólida, dura e irregular que puede estar adherida a la piel e incluso ocasionar retracción, pudiéndose confundir con procesos neoplásicos, siendo necesario realizar siempre diagnóstico anatomopatológico que descarte malignidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia. Tomo II. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Año 1993.
2. Protocolo N° 62: Galactorrea; Protocolo N° 100: Patología benigna de la Mama.
3. Cabero Roura L. Manual del Residente en Obstetricia y Ginecología. Tomo II. Capítulo 163: Patología Benigna de la Mama I. Págs:2241-2254.
4. Seltzer V et al. Papel del ginecoobstetra en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades mamarias. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas vol 4/1994. McGraw-Hill. Interamericana.
5. Marchant D. J et al. Tratamiento actual para mastopatías: enfermedades benignas, parte I. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Temas Actuales vol 3/1994. McGraw-Hill. Interamericana.
6. Fernández- Cid A et al. Patología mamaria. Salvat Editores S.A. Año 1982.

Tumores mamarios benignos

G. Rodea, V. Martínez y J. J. Escribano

Representan una de las causas más importante de consulta ginecológica y es preciso que los médicos tomen conciencia de la importancia de un buen examen clínico de la mama, tanto para el diagnóstico de lesiones como para la elección de los exámenes complementarios y de la decisión terapéutica.

Las tumoraciones benignas de la mama, que suponen alrededor de un 20% de la patología mamaria, llevan a la paciente a consulta por la aparición de un «bulto». El desconocimiento de esta afección puede llevar a diagnósticos equivocados, petición excesiva de exploraciones complementarias, a estrecha vigilancia que puede angustiar a la paciente o por el contrario a demorar el diagnóstico de un cáncer.

Fibroadenomas

Tumor benigno mixto de tejido conjuntivo y epitelial. Constituye el 75% de los tumores sólidos de la mama. La mayor incidencia es entre 15-35 años siendo múltiples y bilaterales entre el 15-20%. Es un nódulo de consistencia firme, indoloro, bien delimitado y no adherido a planos superficiales ni profundos. El tamaño de los fibroadenomas comunes es inferior a 3 cm, pero existe una forma clínica que es el fibroadenoma gigante o juvenil que es de crecimiento rápido. Este tipo de tumor aparece poco después de la menarquia y puede llegar hasta los 10 cm. Cuando los fibroadenomas son múltiples se habla de poliadenomatosis. En la mujer embarazada el fibroadenoma puede crecer de manera inquietante sin precisar por ello tratamiento en la mayoría de las ocasiones. En la postmenopausia el fibroadenoma evoluciona hacia la disminución de volumen y en ocasiones hacia la calcificación. Si no hay tratamiento hormonal sustitutivo, no deben aumentar de tamaño.

La ecografía sería de elección en pacientes menores de 30-35 años y si el diagnóstico citológico (PAAF) lo confirma, no sería preciso la realización de mamografía, ya que la gran densidad mamaria a esta edad hace que esta prueba no nos aporte mayor información. En la mamografía aparecen como nódulos bien delimitados, de densidad homogénea y radioopaca con un halo de seguridad a su alrededor. Pueden llegar a calcificarse con el tiempo.

Sin duda diagnóstica, molestia estética o de crecimiento, no se suele optar por la indicación operatoria. Si aparece por encima de los 35 años es preferible su exéresis.

Tumor filodes

Se trata de un tumor de poca frecuencia, redondeado, nodular, indoloro, más bien blando, polilobulado y único en el 85% de los casos. A diferencia del fibroadenoma se objetiva en la segunda mitad de la vida con más frecuencia. Está constituido por un componente epitelial y otro estromal, dependiendo la probable malignidad de éste último. Son tumores de crecimiento rápido, por lo que su tamaño y su velocidad de crecimiento es mayor que en los fibroadenomas. Entre el aspecto clínico del tumor y la histología (tumor filodes benigno, maligno o fronterizo) no existe ningún tipo de correlación.

La mamografía y el PAAF no tienen excesivo valor en el diagnóstico. Los hallazgos ecográficos son similares al fibroadenoma. El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica con amplio margen de resección, ya que tanto en la forma benigna como en la maligna el 20% recidiva localmente. Las metástasis en las formas malignas suelen ser por vía hemática y por tanto viscerales (pulmón, hígado).

Hamartomas y lipomas

El hamartoma corresponde a un nódulo limitado por una cápsula y que reproduce el tejido mamario normal, siendo más blando cuanto más tejido adiposo tiene. En este caso, el hamartoma no puede diferenciarse clínicamente del lipoma. Son tumores de difícil

palpación y no dolorosos, apareciendo entre los 40-55 años. Representan el 4-8% de los tumores benignos.

En la mamografía se aprecia una zona densa, muy marcada y circunscrita, separada del parénquima adyacente por una delgada zona radioluciente. En la ecografía es difícil diferenciarlo del tejido circundante. Si existen dudas diagnósticas o crecimiento progresivo se recomienda su exéresis.

Papilomatosis

Son lesiones papilares que se clasifican según la cantidad y la topografía.

Adenoma del pezón

Aparece entre los 40-50 años y clínicamente se presenta como un agrandamiento unilateral de la base del pezón asociado a telorragia unilateral que evoluciona hacia un aspecto eccematoso-ulceroso del pezón (diagnóstico diferencial con enfermedad de Paget) y termina con hemorragias y sobreinfección añadidas. El pezón aparece engrosado y retraído.

El diagnóstico suele hacerse entre la primera y segunda fase del ciclo, ayudando a la clínica la galactografía y la citología de la secreción. Su tratamiento siempre debe ser la extirpación ya que su aspecto clínico y mamográfico no permite distinguirlo de los cánceres papilares.

Papiloma intraductal

Es la lesión papilar más frecuente apareciendo entre los 35-55 años. El papiloma intraductal se localiza en la parte distal de los conductos galactóforos y suele obliterar la luz de los mismos. Se presenta como telorrea o telorragia unilateral y uniorificial y puede asociarse a tumoración subareolar que no se suele palpar.

El diagnóstico se hará partiendo de la galactografía, que servirá para localizar la lesión, y mediante la citología de la secreción. Su tratamiento consiste en la extirpación de la zona afecta.

Papilomas periféricos múltiples

Aparecen unos 10 años antes que los papilomas únicos. La palpación mamaria puede identificar en ocasiones pequeños tumores redondeados, plurifocales y bilaterales. La secreción es menos frecuente (20-50%) y con frecuencia es pluriorificial, serosa o sangrienta. Los papilomas múltiples se asocian con un riesgo de cáncer simultáneo o secundario del 38%.

Mediante el examen ecográfico y mamográfico se completará el diagnóstico. El tratamiento quirúrgico es indiscutible.

Papilomas intraquísticos

Con la ecografía o la neumocistografía se puede visualizar esta formación papilar resultando indistinguible del cistoadenocarcinoma intraquístico, por lo que precisa extirpación.

Papilomatosis juvenil

Aparece en mujeres jóvenes y se manifiesta por un nódulo móvil, con frecuencia cerca de la areola y que a veces se acompaña de telorrea. Constituye un factor de riesgo para cáncer de mama, sobre todo en casos de antecedentes familiares.

Esteatonecrosis

Esta lesión aparece fundamentalmente en mujeres menopáusicas, de manera espontánea o después de un traumatismo (precedida de una equimosis). Puede manifestarse en forma de pequeña masa limitada, en ocasiones adherida a la piel, originando una retracción sospechosa (diagnóstico diferencial con cáncer de mama), aunque la mayoría de los casos son infraclínicos.

La imagen mamográfica es típica. Si existen dudas diagnósticas se deberá realizar control cito-histológico.

Adenosis esclerosante

Se trata de una lesión benigna que se presenta de tres formas: radial, cálcica y nodular. La variedad nodular se caracteriza por el

hallazgo de un nódulo pequeño, firme, móvil y no adherido. La exéresis es indispensable por dificultades diagnósticas y probable asociación a carcinomas verdaderos como el tubular.

Tumores líquidos

Quistes

Tumores de contenido líquido, único o múltiple, que pueden aparecer en cualquier lugar del árbol galacto-lobulillar. Habitualmente se presentan en el contexto de la mastopatía fibroquística (MFQ) y con frecuencia son indoloros. A la exploración se taca una tumoración redondeada, lisa, móvil, no adherida y a la presión se nota tensión e incluso fluctuación.

La ecografía resulta el método diagnóstico de elección al visualizar el contenido del quiste, sus paredes y la presencia de papilomas intraquísticos. La mamografía, el PAAF y la neumocistografía son otros métodos diagnósticos. La neumocistografía, técnica de vaciado del quiste e insuflación de aire posterior, permite curar el 90% de los quistes y ayuda a confirmar el diagnóstico. La práctica de una ecografía posterior aprecia la cavidad quística y la presencia de papilomas u otras tumores en su interior.

El tratamiento de los quistes simples es la punción-evacuación. El hallazgo de un quiste tabicado obliga a su extirpación.

Ectasia ductal

Se trata de una dilatación de los conductos galactóforos de grueso y mediano calibre de la región retroareolar, con inflamación pericanalicular y fibrosis. Puede evolucionar a los galactóforos de pequeño calibre. Dependiendo de si predomina la inflamación o la fibrosis, existen diversas manifestaciones clínicas. Suele aparecer entre los 40-60 años, debido a que fisiopatológicamente constituye un proceso secundario a la involución mamaria.

En la fase inicial la ectasia se traduce en secreción de uno o varios orificios, uni o bilateralmente. Es una secreción espesa y blanquecina, en ocasiones verdosa. Esta afección es benigna y hay que

tranquilizar a la paciente. En la fase de ectasia constituida por la dilatación de los grandes galactóforos se produce la disminución de su longitud, provocando una umbilicación mamilar progresiva. La fibrosis y la inflamación dan lugar a un nódulo palpable retroareolar, que en ocasiones origina modificación cutánea (diagnóstico diferencial con carcinoma). Si la evolución prosigue se lesionarán los galactóforos de mediano y pequeño tamaño. Se producen formas inflamatorias difusas que provocan múltiples nódulos fibrosos.

En su diagnóstico es importante la práctica de la citología de la secreción. La galactografía nos indicará el lugar y hasta dónde afecta la dilatación. La mamografía es típica con calcificaciones repartidas por toda la mama. Ecográficamente podremos ver la zona anecogénica tubular que corresponde a la ectasia.

Si el cuadro clínico es leve no precisa tratamiento, pero se debe practicar escisión local cuando la sintomatología es importante o si la lesión persiste y no se puede descartar proceso maligno.

Galactocele

Pseudoquiste de retención debido a la oclusión de un conducto galactóforo en paciente con antecedente de lactancia previa. El tratamiento es la punción aspiración si el contenido es líquido y la extirpación si se espesa.

Tumores mixtos

Hematomas

Clínicamente fáciles de diagnosticar y controlar. Las sustancias heparinoides suelen ser suficientes para el tratamiento. Ecográficamente al principio son zonas econegativas que al organizarse se traducen en ecorrefringencias mixtas.

Abscesos

Hay que distinguir las lesiones infecciosas específicas (tuberculosis, sífilis, etc.), que son muy poco frecuentes, de las lesiones

infecciosas no específicas que pueden afectar la glándula mamaria o la envoltura cutánea. Nos centraremos en las que implican a la glándula, que se dividen en absceso profundo y superficial.

En la afectación profunda domina la inflamación en la fase inicial por lo que la mama aumenta rápidamente de tamaño y se vuelve tumefacta y dolorosa. El edema y el dolor entorpecen la palpación. La secreción mamilar purulenta y los signos generales de la infección orientan hacia la etiología infecciosa. Lamentablemente estos signos son inconstantes y a veces es difícil el diagnóstico diferencial con las mastitis carcinomatosas. En estos casos la evolución orienta el diagnóstico, ya que con una antibioterapia adecuada el absceso puede evolucionar hacia la regresión o hacia la aparición de una colección, en cuyo caso el tratamiento es quirúrgico (incisión y drenaje). Cuando persiste una duda diagnóstica hay que recurrir a la biopsia cutánea.

En casos de absceso superficial la clínica comienza por una zona inflamatoria limitada, paraareolar. La infección puede evolucionar espontáneamente por su evacuación por el pezón. En otros casos, evolucionan hacia la fase de colección que se fistuliza en la base del pezón o de la areola. Con mucha frecuencia esta fístula cicatriza pero puede cronificarse (enfermedad de Zuska), siendo necesaria la extirpación de la totalidad del trayecto fistuloso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cassadó J, Piqueras M. Patología benigna de la mama II. Tumores benignos de la mama. *Manual del residente de Ginecología y Obstetricia* 1997;2(164):2255-71.
2. Fernández-Cid A. Patología mamaria benigna. *Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia* 1994;2:327-31.
3. Mathelin C, Gairard B. Examen clínico de la mama: mama normal, lesiones benignas y fronterizas. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica* 1995:810-E.
4. Dixon JM. Periductal mastitis/duct ectasia. *World J Surg* 1989;13:715-20.

15 **Cáncer ginecológico**

Importancia del despistaje y diagnóstico precoz

E. Álvarez y J. J. Escribano

Con cierta frecuencia se utilizan como sinónimos los conceptos despistaje (que equivale a cribado y al término inglés *screening*) y diagnóstico precoz, aunque en realidad no son exactamente lo mismo. El despistaje de una enfermedad consiste en la aplicación de las pruebas necesarias para detectar dicha enfermedad en la población asintomática (y por tanto supuestamente sana) en estadios muy precoces, idealmente no invasivos. El diagnóstico precoz o temprano consiste en identificar la enfermedad lo antes posible una vez que se manifiesta clínicamente. Ambas son estrategias de prevención secundaria, es decir, disminuyen la morbi-mortalidad de la enfermedad al diagnosticarla en estadios iniciales, pero no disminuyen su incidencia.

Las pruebas de despistaje no son diagnósticas, seleccionan un grupo de población con una probabilidad alta de padecer la enfermedad, es a este grupo al que van dirigidas las pruebas diagnósticas pertinentes.

Cáncer de cérvix

Despistaje del cáncer de cérvix

Citología cérvico-vaginal

Los programas de *diagnóstico* precoz del cáncer de cérvix mediante citología cérvico-vaginal que se vienen utilizando en numerosos países desde hace 50 años, han conseguido disminuir la inci-

dencia y la mortalidad del cáncer de cérvix un 70%. Actualmente la tasa de carcinoma *in situ*/invasor es de 4/1. En España la incidencia del cáncer de cérvix es 6-8 casos/100.000 mujeres/año, y la tasa de mortalidad 2,5/100.000 mujeres/año.

La sensibilidad de la citología para el diagnóstico del cáncer de cérvix y de sus lesiones precursoras es baja, oscilando entre el 60-80% según los autores consultados, es decir, el 20-40% de los fro- tis informados como normales no lo son.

Los motivos que explican el porcentaje tan alto de falsos negativos (FN) son la toma inadecuada de las muestras (70%) y los errores en la interpretación (30%). Se ha estimado que aunque la toma se realice en condiciones óptimas y sea valorada por un patólogo experto, es difícil que la tasa de FN baje del 10%.

Medidas para aumentar la sensibilidad: evitar las duchas vaginales 24 horas antes, suspender medicación vaginal una semana antes, no utilizar lubricantes para introducir el espéculo, posponer la toma si hay restos hemáticos, realizarla si es posible en primera fase o mejor en período periovulatorio.

Técnica óptima para realizar las tomas: en primer lugar se toma la muestra del fondo de saco vaginal posterior, que se extiende en el extremo del porta más próximo al borde esmerilado. A continuación se realiza la toma exocervical, con el extremo de la espátula de Ayre correctamente colocado sobre el exocérvix realizando una rotación completa de 360°. Por último se realiza la toma endocervical introduciendo el cepillo o torunda en el canal endocervical y rotándolo 180°, intentando obtener una muestra limpia, sin sangre, que extenderemos sobre el extremo final del porta en dirección contraria a las otras dos muestras. El material se debe fijar inmediatamente con laca o alcohol de 96°.

La especificidad de la citología para el diagnóstico del cáncer de cérvix ha disminuido desde la utilización del sistema de Bethesda, pasando del 90% al 75-80%.

Colposcopia

Consiste en el examen de la zona de transformación del cérvix con un microscopio binocular de bajo aumento (x8 ó x18) tras la

aplicación de ácido acético al 4-5%. Su asociación con la citología aumenta la eficacia de la misma un 3-5%, sin embargo no se considera que se deba realizar sistemáticamente como método de *screening*.

Aplicación de ácido acético al 5%

Consiste en la aplicación de ácido acético al 5% y la visualización directa posterior del cuello. Permite la identificación de zonas leucoplásicas y acetoblanas susceptibles de estudio histológico. Se está utilizando en poblaciones en vías de desarrollo con recursos limitados, donde ha demostrado tener una sensibilidad similar a la de la citología cérvico-vaginal para el *screening* de las SIL de alto grado.

Determinación de HPV de alto riesgo

El virus HPV es un virus DNA de doble cadena, que tiene la facultad de permanecer latente en el núcleo de las células infectadas. Produce infecciones locales que en la mayoría de las ocasiones son abortadas por el organismo. En el caso de que la infección sea persistente en el cérvix uterino, supone el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de esta localización.

La infección por HPV es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en la actualidad. La posibilidad de contagio tras un solo coito con una persona infectada es del 60%.

Los virus HPV se clasifican en alto y bajo riesgo, según su capacidad para producir cáncer. Los HPV de alto riesgo (16, 18, 31, 45) están presentes en el 99% de los casos de SIL de alto grado y de carcinoma invasor del cérvix. Los HPV de bajo riesgo (6, 11) se asocian a los condilomas acuminados y SIL de bajo grado.

La determinación del HPV se realiza por métodos de hibridación o PCR. Su validez como método de *screening* para el diagnóstico de SIL de alto grado y carcinoma invasor se basa en los siguientes resultados: S=90%, E=94%, VPP=36% y VPN=99%. A pesar de estas cifras, que son superiores a las de la citología, su utilización como método de *screening* aún no está

justificada, al menos en los países en los que la citología tenga una cobertura elevada. Actualmente las indicaciones más importantes de la determinación del HPV son las mujeres con resultado SIL de bajo grado o ASCUS en la triple toma, con objeto de identificar el 5-10% de los mismos que están asociados a SIL de alto grado.

Inicio y periodicidad de las citologías

No existe unanimidad entre las propuestas de las diferentes sociedades científicas.

Según la ACOG y la ACS en mujeres con bajo riesgo para desarrollar la enfermedad, las citologías se deben realizar desde el inicio de las relaciones sexuales (o en su defecto desde los 18 años en adelante), con una periodicidad anual hasta tener tres resultados negativos sucesivos, a partir de entonces se realizarán controles cada tres años, sin límite superior de edad.

Según las mismas fuentes en caso de tratarse de mujeres de alto riesgo (múltiples parejas sexuales, pareja sexual promiscua, antecedentes de ETS, citología previa anormal o inmunodepresión, entre otros), se realizará una citología con periodicidad anual a lo largo de toda la vida.

A las pacientes histerectomizadas por patología benigna se les debe realizar una citología de la cúpula vaginal cada tres años.

A las mujeres que durante la vida intraútero han recibido por vía transplacentaria dietilestilbestrol se les debe realizar una citología cada 6-12 meses desde los 14 años.

La PAPPS propone un protocolo con diferencias notables. Excluye del *screening* aquellas pacientes que nunca han tenido relaciones sexuales. En las pacientes consideradas de bajo riesgo recomienda iniciar la realización de citologías a los 35 años, hacerlas con periodicidad anual hasta obtener dos resultados normales y posteriormente cada 3-5 años según criterio médico. En mujeres de alto riesgo recomienda citología anual. El *screening* se finalizará a los 65 años.

Las mujeres portadoras del virus HIV tienen incidencia elevada de HPV y por lo tanto alto riesgo de desarrollar patología cer-

vical. En nuestro Hospital seguimos el siguiente protocolo basado en el recuento de CD4:

- CD4>500: citología cada 6 meses hasta obtener dos normales, a partir de entonces citologías anuales.
- CD4 entre 500 y 200: citología cada 6 meses y colposcopia anual.
- CD4<200: citología cada 3 meses y colposcopia cada 6 meses.

Existe bastante confusión acerca de las pautas a seguir en mujeres lesbianas; las series publicadas son pequeñas pero se recomienda seguir los mismos protocolos que en mujeres heterosexuales.

Algunos autores consideran necesario realizar citologías con periodicidad anual a todas las mujeres, independientemente de que se consideren de alto o bajo riesgo. Esto es debido a que el 3-5% de las SIL de alto grado progresan a carcinoma invasor en 3 años. Este dato, unido a la baja sensibilidad de la citología que se ha comentado anteriormente, hace posible que algunas mujeres escapen del diagnóstico de la enfermedad en fase preinvasiva si se realizan citologías cada tres años.

Resultados de la citología y actitud a seguir

Desde 1989 se utiliza la clasificación de Bethesda, que sustituyó a la anterior de Papanicolaou. Aunque esta clasificación ha disminuido la especificidad de la citología, tiene claras ventajas respecto a la anterior, la más importante quizá sea la disminución en la variabilidad interobservador.

Los informes deben venir informados como satisfactorios o insatisfactorios, haciendo referencia a la validez o no de la muestra. En caso de que la citología haya sido insatisfactoria es necesario repetirla en las mejores condiciones posibles.

Hay una serie de hallazgos normales que no precisan repetición de la toma ni valoración alguna, como son la presencia de histiocitos, células endocervicales o metaplasia escamosa (en realidad estos dos últimos hallazgos indican la idoneidad de la toma). Los informes también pueden hacer referencia a los hallazgos de infla-

mación, degeneración o atrofia, que sólo necesitan tratamiento y repetición de la citología si ésta ha sido informada como insatisfactoria.

La presencia de coilocitos y de células endometriales (especialmente en mujeres menopáusicas) requiere la valoración de la paciente por un médico especialista en ginecología. Igualmente deben ser enviadas a ginecología los diagnósticos de SIL de alto y bajo grado, ASCUS y AGUS.

Diagnóstico precoz del cáncer de cérvix

La identificación rápida de los síntomas de la enfermedad posibilita el diagnóstico de la misma en estadios iniciales, en algunas ocasiones incluso preinvasivos. El síntoma más frecuente es la coitorragia; toda mujer que lo padezca precisa valoración por un ginecólogo aunque el resultado de su citología haya sido normal. La presencia de metrorragia también requiere descartar la posibilidad de esta patología.

Examen de las parejas sexuales masculinas

El 70% de las parejas sexuales masculinas de estas mujeres son portadoras del HPV, en la mayoría de los casos de forma asintomática. Estos hombres deben ser valorados por un dermatólogo. Será este especialista el que determine qué pruebas se les deben realizar y qué posibles tratamientos requieren.

No existe unanimidad en cuanto a la necesidad o no de la utilización de preservativo, no obstante parece prudente aconsejarlo al menos durante el período de estudio y tratamiento.

Cáncer de endometrio

No existen programas de despistaje para el cáncer de endometrio. A diferencia del cáncer de cérvix o de mama, no disponemos de ninguna prueba que aplicada a la población general haya demostrado ser capaz de disminuir la morbilidad por cáncer de

endometrio. Los estudios realizados hasta el momento parecen indicar que el *screening* se debería reservar para grupos de pacientes con alto riesgo de padecer esta enfermedad, fundamentalmente menopáusicas obesas, hipertensas o diabéticas (no obstante no se debe olvidar que el 30% de los cánceres de endometrio ocurren antes de la menopausia).

Los intentos de *screening* del carcinoma de endometrio se han realizado fundamentalmente con ecografía transvaginal. La medida del grosor endometrial es el parámetro ecográfico que tiene mejores resultados de sensibilidad y especificidad. Por supuesto estos valores dependen del punto de corte que se considere, siendo el más generalizado 4 mm, aunque algunos investigadores utilizan 6 mm. Cuando el límite del espesor endometrial considerado normal es 4 mm la sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de cáncer de endometrio es del 100%, pero la especificidad sólo del 70%. Estas cifras son del 77% y del 90% respectivamente cuando el límite del grosor endometrial se sitúa en 6 mm.

La citología cérvico-vaginal tiene un valor muy limitado en el depistaje de esta enfermedad. Como se ha comentado con anterioridad, la presencia de células endometriales en una citología de una mujer menopáusica, requiere que se descarte patología endometrial. El VPP del hallazgo de células endometriales en un frotis es sólo del 17%; esta cifra llega hasta el 50% si se encuentran células endometriales atípicas.

Ni la citología-biopsia endometrial, ni la utilización del doppler color son aplicables al *screening* del cáncer de endometrio.

Debido a que no hay ningún método que se pueda utilizar en la población general, las estrategias para disminuir la morbi-mortalidad por carcinoma de endometrio deben ir encaminadas a diagnosticar la enfermedad lo antes posible una vez que se manifiesta clínicamente. En este sentido es obligatorio el estudio expedito de toda metrorragia postmenopáusica por un médico especialista en ginecología. Tampoco se debe olvidar la posibilidad de esta patología ante sangrados injustificados en pacientes que recibían tratamiento hormonal sustitutivo, ni en pacientes premenopáusicas con hemorragias uterinas anormales en cuantía o periodicidad.

Cáncer de ovario

No disponemos de ningún método de cribado del cáncer de ovario que aplicado a la población general haya demostrado ser eficaz para disminuir la morbi-mortalidad de la enfermedad. El cáncer de ovario tiene una incidencia baja, pero una mortalidad muy elevada. La tasa de incidencia ajustada en nuestro país es 6,7 y la tasa de mortalidad 3,7. Esta cifra de mortalidad proporcionalmente tan alta, se debe a que en el 70% de los casos el diagnóstico se realiza en estadios III-IV, cuando la supervivencia a los 5 años alcanza escasamente el 25%.

Las posibles técnicas de cribado que se pueden utilizar en cáncer de ovario son la palpación pélvica bimanual, la ecografía transvaginal y la determinación del Ca 125.

La sensibilidad y la especificidad de la palpación bimanual son tan bajas que se considera una técnica inaceptable para el *screening* de la enfermedad.

La ecografía transvaginal tampoco cumple todos los requisitos que se le suponen a un método de cribado. Aunque su sensibilidad es muy elevada, la especificidad es baja y esto, unido a la baja incidencia de la enfermedad, condiciona que el VPP sea sólo del 10%. Por otra parte tiene limitaciones serias para la detección del cáncer en ovarios de tamaño normales, no distingue entre enfermedad preinvasiva e invasiva, ni se ha determinado la periodicidad con la que habría que realizar la prueba (la evolución de estadio Ia a III puede ser tan rápida como de 6 meses). No obstante se siguen publicando resultados alentadores de estudios prospectivos.

Con intención de aumentar la especificidad de la ecografía, se incorporó la tecnología doppler al *screening* del cáncer de ovario. Aunque hay datos favorables el número de FP, fundamentalmente en la premenopausia, sigue siendo elevado. Actualmente se están realizando estudios prospectivos con Eco en 3D en pacientes de alto riesgo, cuyos resultados están por conocer.

La determinación del Ca 125 tiene un valor limitado en el despistaje del cáncer de ovario debido a que la sensibilidad es baja en estadio I (normal entre el 50-80% de los casos según las series). La

asociación de ecografía transvaginal más determinación de Ca 125 mejora de forma significativa la especificidad de ambas pruebas, aunque encarece el *screening* y no se ha evidenciado de manera consistente que disminuya la mortalidad de la enfermedad.

En los próximos años se publicarán los resultados de estudios preliminares con otros marcadores tumorales, fundamentalmente el OVXI y el MCS-F, que en algunos ensayos piloto han demostrado una eficacia diagnóstica asociados al Ca 125 de hasta el 80% en estadio I.

Como conclusión de lo expuesto hasta el momento, señalar que en la actualidad no disponemos de una prueba ni de una asociación de las mismas que cumplan satisfactoriamente los criterios necesarios para usarlas como métodos de *screening* en la población general. La SEGO ha establecido en su Documento de Consenso sobre Cáncer de Ovario los grupos de mujeres de mayor riesgo que teóricamente podrían beneficiarse de un programa de despistaje:

- Pacientes con uno o más familiares de primer grado con cáncer de ovario.
- Pacientes pertenecientes a familias con síndromes hereditarios que incluyen alto riesgo de cáncer de ovario (BRCA-1, Li-Fraumeni, Lynch II, etc.).
- Antecedentes personales de cáncer de mama.

Existe cierta controversia acerca de la indicación de realizar *screening* a las pacientes sometidas a hiperestimulación ovárica como tratamiento de la infertilidad pues se considera un factor de riesgo equívoco, con asociación inconsistente con el desarrollo de cáncer de ovario.

El método de cribado en los grupos de pacientes señalados anteriormente consistiría en la realización de una exploración pélvica, ecografía transvaginal y determinación de Ca 125 con periodicidad al menos anual.

Como ya se ha dicho anteriormente el cáncer de ovario se detecta en la mayoría de los casos en estadios avanzados. Su aparición no se asocia con ningún síntoma precoz, de ahí que el diagnóstico temprano de esta enfermedad sea difícil. En el 70% de los casos,

cuando el tumor da síntomas se encuentra en estadios III-IV. La clínica más frecuente es digestiva (hinchazón abdominal en el 45% de los casos, dolor abdominal en el 25%, estreñimiento, entre otros), dato que debemos tener en cuenta al hacer la anamnesis a nuestras pacientes.

Cáncer de vulva

No hay métodos de detección selectiva aplicables a pacientes asintomáticas, con la salvedad de la inspección vulvar cuidadosa que ha demostrado ser la técnica diagnóstica más rentable. Toda lesión vulvar debe biopsiarse para excluir esta enfermedad.

El síntoma más frecuente del cáncer de vulva es el prurito, no debiendo instaurar tratamientos empíricos sin haber realizado una exploración de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Black RJ. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-107.
2. Denny L. Evaluation of alternative methods of cervical cancer *screening* for resource poor settings. *Cancer* 2000;89(4):826-33.
3. Schneide A. *Screening* for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89(6):529-34.
4. Carozzi F. Prediction of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in cytologically normal women by human papillomavirus testing. *Br J Cancer* 2000;83:1462-7.
5. Nobbenhuis M. Relation of HPV status to cervical lesions and consequences for cervical cancer *screening*, a prospective study. *Lancet* 1999;354:20-5.
6. O'Hanlan KA. Human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasia following lesbian sex. *Obstet Gynecol* 1996;88:702-3.
7. Hempling R. Preinvasive lesions of the cervix: diagnosis and management. Handbook of Gynecologic Oncology. M. Steven Peiver. Second Edition 1996. Ed. Little Brown.

8. Vuento M. *Screening* for endometrial cancer en asymptomatic post-menopausal women with convencional and color doppler sonography. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:14-20.
9. Van den Bosch T. Cervical cytology in menopausal women at high risk for endometrial disease. *Eur J Cancer Prev* 1998;72:149-52.
10. Van Nagell JR. The efficacy of transvaginal sonographic *screening* in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:350-6.
11. Sato S. Usefulness of mass *screening* for ovarian carcinoma using transvaginal ultrasonography. *Cancer* 2000;89:582-8.
12. Ovarian Cancer. NIH Consensus Conference. *JAMA* 1995;273:491-7.
13. Einhorn N. Long-term follow-up of the Stockholm *screening* study on ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79:466-70.
14. Documento de Consenso sobre Cáncer de Ovario. SEGO 1998.

16 Patología maligna de la mama

Cáncer de mama

P. Ferreiro y J. J. Escribano

El cáncer de mama (CM) es el tumor maligno más frecuente en las mujeres y representa uno de los problemas más importantes de salud pública a los países desarrollados. Una de cada nueve mujeres desarrollará un CM a lo largo de su vida, y la incidencia va en aumento. España, con tasas de mortalidad inferiores a la media comunitaria, es uno de los países que está sufriendo un mayor incremento.

La mama es un órgano fácilmente accesible para exploraciones clínicas o radiológicas, haciendo así posible un diagnóstico temprano de los tumores mamarios. Este es un hecho determinante de cara al pronóstico: el porcentaje de supervivencia para el CM en estadio I es del 80%, mientras que sólo sobreviven un 8-27% de los estadios avanzados.

El médico de Atención Primaria suele ser el primero al que acude la mujer que detecta una anormalidad. Por su mayor proximidad a la paciente, su papel es fundamental a la hora de mentalizar y adiestrar a la mujer en las técnicas de autoexploración. En muchos casos, además, recae sobre él la evaluación del riesgo y la exploración rutinaria en mujeres aparentemente asintomáticas.

El objetivo de este capítulo es ayudar a la identificación de la población femenina de riesgo y, sobre todo, al reconocimiento de los signos y síntomas mamarios que deben alertarle. La experiencia indica que cualquier nódulo mamario, por inofensivo que parezca, puede ser un CM, pero dejando a un lado las inevitables «sorpresas», en la práctica suele ser sencillo distinguir entre casos de baja

sospecha —en los que es posible tranquilizar a la mujer y proceder a las pruebas complementarias con relativa calma— de aquellos otros altamente sospechosos que exigen la máxima diligencia en nuestra actuación. También describiremos brevemente las principales pruebas complementarias en el diagnóstico de la patología mamaria maligna, pues si bien la solicitud e interpretación de las mismas corre a cargo del especialista, su conocimiento contribuirá a disponer de una visión más global del problema. Finalizaremos con un resumen de las líneas terapéuticas actuales, a modo de esquema práctico y breve actualización sobre el tema.

Historia natural del cáncer de mama

Antes de centrar el tema, es apropiado hacer un recuerdo del concepto actual de la enfermedad: hoy se piensa que el CM es una enfermedad sistémica desde el principio, en contra de la idea inicial de que era una enfermedad localizada que se extendía de forma ordenada y progresiva. Se sabe que es posible que existan metástasis a distancia desde fases muy precoces, incluso preclínicas, y este conocimiento ha modificado el enfoque terapéutico.

El crecimiento tumoral a partir de una sola célula requiere 30 duplicaciones de su volumen para alcanzar el tamaño de un centímetro, por debajo del cual es prácticamente imposible el diagnóstico clínico por palpación (no así el diagnóstico mamográfico, lo que supone la base de los programas de *screening*). El tiempo de duplicación celular es muy variable, entre 10-250 días. De este modo, la fase preclínica puede durar de 1 a 3 años y en ese plazo puede haber tenido lugar la diseminación por vía linfática y/o hematógena.

Anamnesis

La anamnesis es un paso fundamental en la identificación de aquella parte de la población femenina que corre un riesgo aumentado de sufrir un CM, para intensificar en su caso las medidas encaminadas a lograr un diagnóstico precoz. Sin embargo, no hay que perder de vista el hecho de que la mayor parte de los CM aparecen

en mujeres que no presentan ningún factor de riesgo aparte del sexo y la edad avanzada.

- *Factores de alto riesgo:*
 1. Sexo: 99% de los CM se dan en mujeres.
 2. Edad: 85% en mayores de 40 años. En general, el riesgo es bajo antes de los 35 años y después aumenta de forma constante a medida que avanza la edad.
 3. Antecedentes familiares: sobre todo si ha habido casos en familiares de primer grado (madre, hermana) y especialmente si la enfermedad apareció antes de la menopausia o tuvo carácter bilateral. El riesgo aumenta si son varios los familiares afectados, habiéndose detectado familias con mutaciones de los genes BRCA-1 y BRCA-2. Determinados síndromes hereditarios aumentan la susceptibilidad a diversas neoplasias, entre ellas el CM: síndrome de Li-Fraumeni, enfermedad de Cadwen, síndrome de Peutz-Jeghers, etc. En la ataxia-telangiectasia hay un aumento de la susceptibilidad a radiaciones ionizantes.
 4. Enfermedades premalignas de la mama: alteraciones fibroquísticas proliferativas sin y con atipia (riesgo relativo de 2/1 en las primeras y 5/1 en las segundas) o cáncer lobulillar *in situ* (25% de riesgo de aparición de cáncer invasor en la misma mama o en la contralateral en los 20 años siguientes al diagnóstico).
 5. Cáncer previo en una mama (riesgo relativo 5/1).
 6. Cáncer en otros órganos como endometrio u ovario.
 7. Exposición de la mama a radiaciones ionizantes.
- *Otros factores que no han mostrado una asociación tan consistente:*
 1. Nuliparidad o primer embarazo a término tardío (más de 35 años). Por el contrario, el embarazo precoz parece tener una acción protectora. No está claro el papel protector de la lactancia materna.

2. Menarquia precoz (con menos de 12 años).
3. Menopausia tardía (más de 50 años).
4. Raza: la blanca tiene 5 veces más riesgo que la asiática. Doble riesgo en judíos.
5. Status socioeconómico elevado.
6. Hemisferio occidental.
7. Obesidad, sobre todo si se asocia a diabetes e HTA.
8. Hábitos de vida: ingesta rica en grasas y pobre en fibras, alcohol, sedentarismo.
9. Tratamientos hormonales: los ACO parecen suponer un aumento del riesgo sólo cuando se emplean durante períodos muy prolongados en mujeres muy jóvenes, antes del primer parto. El THS podría suponer un ligero aumento del riesgo en caso de tratamientos prolongados (más de 5-10 años según autores).

Clinica y exploración

La mayor parte (80%) de los diagnósticos de CM en fase clínica se producen en mujeres que consultan por un nódulo mamario descubierto por ellas mismas, casualmente o en el curso de una autoexploración. Otros posibles motivos de consulta son: retracción del pezón, secreciones por el mismo (son especialmente sospechosas las uniorificiales de aspecto hemático), síntomas inflamatorios, etc. A las numerosas mujeres que consultan por dolor mamario y que no tienen hallazgos patológicos a la exploración, en general hay que procurar tranquilizarlas explicando que el dolor no significa que se padezca un CM ni que se tengan más posibilidades de desarrollarlo. La afectación del estado general suele aparecer en etapas muy tardías, así como las manifestaciones clínicas de metástasis en distintas localizaciones (cefaleas, fracturas, tos...).

Como formas clínicas especiales del CM citaremos dos:

- Enfermedad de Paget: la piel del pezón y areola presenta un aspecto eczematoso y en ocasiones ulcerado. Se debe a la colonización de la epidermis del pezón y la areola por células malignas llegadas a través de los conductos galactóforos des-

de un cáncer intraductal o ductal infiltrante que puede ser palpable o no. Supone un 1-2% de los CM y es más frecuente en mujeres postmenopáusicas y de evolución lenta.

- El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) es un término que se aplica a tumores mayores de 5 cm (T3) y/o con extensión directa a piel o pared torácica y/o adenopatías palpables fijas y/o afectación de la cadena de la mamaria interna. Es decir, los tumores incluidos en los estadios IIIA y IIIB de la FIGO. En España, su incidencia supera el 20%, aunque va disminuyendo por el avance del diagnóstico precoz. Conlleva un mal pronóstico (sólo 30-40% de supervivencia a los 5 años) y requiere un enfoque terapéutico distinto, con quimioterapia previa a la cirugía para mejorar los resultados de la misma. Una forma especial es el cáncer inflamatorio (1-6% de CM), caracterizado por la presencia de eritema y calor de la piel, que presenta el típico aspecto en «piel de naranja» por edema cutáneo. Tiene un pronóstico especialmente desfavorable.

La exploración clínica debe, pues, pasar por distintas fases:

1. *Inspección:* con la paciente sentada o de pie, se observan posibles asimetrías en el tamaño de las mamas o en su forma, retracciones de la piel o el pezón, signos inflamatorios aspecto en «piel de naranja», etc. El hallazgo de signos inflamatorios, sobre todo en mujeres mayores, debe hacernos pensar en la posibilidad de una patología maligna de base, en especial en presencia de tumoraciones palpables o mala respuesta al tratamiento.
2. *Palpación:* detecta nódulos o asimetrías de densidad en el parénquima mamario. Son sospechosos de malignidad los nódulos con bordes irregulares, consistencia dura, mala delimitación del parénquima circundante, adherencia a planos profundos o a la piel suprayacente, signos inflamatorios o edema cutáneo. Debe investigarse la presencia o no de adenopatías axilares, su tamaño, si son únicas o múltiples, móviles o fijas, adheridas o confluentes. No hay que olvidarse

de examinar la axila contralateral, así como las fosas supraclaviculares.

3. Secreciones por el pezón: las de carácter bilateral y pluri-orificial sugieren causa benigna, generalmente de tipo funcional. En cambio, las secreciones uniorificiales de aspecto hemático son signos de alerta, pues pueden ser debidas a proliferaciones intraductales benignas o malignas. Su estudio exige citología de la secreción y galactografía, y la tipificación definitiva requiere exéresis quirúrgica.

Exploraciones complementarias

La llamada «triple prueba» es la clave del manejo diagnóstico de las masas mamarias palpables, por su alta exactitud diagnóstica, que alcanza casi el 100% de sensibilidad y especificidad si existe concordancia entre los tres procedimientos: exploración clínica, mamografía y punción-aspiración con aguja fina (PAAF). En caso de discordancia o de duda, es necesario recurrir a la biopsia a cielo abierto, en todo caso imprescindible para comprobar la malignidad antes del tratamiento. De la exploración clínica ya tratamos en el apartado anterior. Vamos a centrarnos ahora en la mamografía y el PAAF.

- La *mamografía* es la más eficaz de las técnicas de diagnóstico por imagen en la patología mamaria. Su sensibilidad es del 85-95%, sobre todo en mujeres mayores de 50 años y postmenopáusicas, en las que las mamas son más radiotransparentes como consecuencia de la sustitución del parénquima mamario por grasa, lo que facilita la identificación de posibles áreas patológicas. En cambio, son más frecuentes los falsos negativos en mujeres jóvenes, cuyo parénquima mamario denso puede enmascarar lesiones sospechosas. Por este motivo, es bajo el rendimiento de la mamografía en mujeres menores de 35 años.

Se pueden agrupar las lesiones mamarias en diversos tipos de patrones radiológicos simples o mixtos (mezcla de los anteriores):

1. Patrón nodular: imagen nodular más o menos redondeada bien diferenciada del parénquima circundante. Son criterios de malignidad el contorno irregular o espiculado y la polilobulación.
2. Patrón cálcico: presencia de microcalcificaciones, siendo sospechosas las que aparecen en número mayor de 6-10, tamaño menor de 0,5 mm, polimórficas, de contorno irregular, morfología alargada y agrupamiento anárquico.
3. Patrón distorsionante: alteración focal de la arquitectura glandular, de aspecto estrellado. En ausencia de antecedentes de traumatismo o infección, se sospechará malignidad.

Los patrones mixtos, resultado de la combinación de dos o más de estos patrones simples, refuerzan la sospecha de malignidad.

La mamografía es también la única técnica válida para el *screening* poblacional con vistas al diagnóstico precoz.

- *PAAF*: permite la obtención de células tumorales para su análisis microscópico, mediante la punción de la zona sospechosa y la aspiración de células en diversas trayectorias, extendiéndolas después en un portaobjetos para su estudio.
- *Otros procedimientos*:
 1. Ecografía: resulta muy útil en el diagnóstico diferencial del carácter sólido o quístico de una lesión, así como en el estudio de masas palpables en mujeres jóvenes, con mamas densas, que dificultan la visión mamográfica. En cambio, y pese a que se intentan describir criterios ecográficos de malignidad, no es útil en el diagnóstico diferencial de procesos benignos y malignos. Tampoco es válido como método de *screening* por sus limitaciones para detectar lesiones de menos de 1 cm.
 2. Galactografía: muy útil en el estudio de secreciones uniorificiales por el pezón, para descartar proliferaciones intraductales. Consiste en el llenado con contraste iodado hidrosoluble de los conductos galactóforos para que sea

posible su identificación radiológica. Así se pueden ver defectos de repleción que requerirán estudio histopatológico.

3. RMN con contraste: tiene un papel esperanzador en el diagnóstico diferencial de lesiones benignas y malignas, aunque en segunda línea tras la mamografía debido a su elevado coste. Ambas técnicas juntas pueden alcanzar una sensibilidad superior al 95%. Además es el procedimiento más útil para estudiar las mamas con implantes de silicona. También la tomografía por emisión de positrones (PET) parece prometedora para diferenciar la benignidad y la malignidad, para ver lesiones enmascaradas en una mama densa o para la valoración de la axila.
4. Otros procedimientos diagnósticos como la termografía, diafanoscopia, etc. han sido abandonados por su baja sensibilidad y especificidad. El TAC tampoco se utiliza habitualmente, sólo en determinadas indicaciones (descartar infiltración de la pared torácica, etc.).

Una vez realizado el diagnóstico es importante un estudio de extensión tumoral para descartar metástasis a distancia, incluyendo radiografía de tórax, ecografía abdominal y gammagrafía ósea. Se realiza también determinación de marcadores tumorales, sustancias producidas por las células tumorales o por el organismo en respuesta a las mismas, que permiten seguir la evolución del tumor y detectar precozmente la existencia de metástasis a distancia.

A modo de resumen podríamos establecer como pautas generales de conducta para el diagnóstico las siguientes:

- *Nódulo-asimetría en la densidad mamaria*: si son sospechosos clínicamente de malignidad: mamografía y PAAF urgentes.
- *Signos inflamatorios (mastitis)*: tratamiento antibiótico y antiinflamatorio. En mujeres mayores de 35 años valorar mamografía de control, preferiblemente una vez resuelto el proceso (la inflamación puede dificultar el diagnóstico mamográfico). Si existe masa palpable, solicitar también PAAF.

Si la inflamación no mejora con el tratamiento, sospechar CM inflamatorio, que a veces requiere biopsia para llegar a un diagnóstico definitivo.

- *Secreción por pezón*: si es uniorificial y hemática es sospechosa de malignidad. Debe solicitarse citología de la secreción, galactografía y mamografía de la mama contralateral.
- *Eczema-ulceración crónica de la piel del pezón*: si no mejora con el tratamiento tópico (medidas generales, corticoides), realizar biopsia para descartar Paget.

Estadificación: clasificación TNM

Hablaremos sólo de la clasificación clínica, pues la catalogación y estadificación definitiva se realiza con las piezas de resección quirúrgica.

La clasificación TNM, promovida por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) permite el establecimiento de una serie de etapas que resultan útiles para decidir tratamientos, establecer el pronóstico y comparar los resultados.

Tamaño Tumoral (T):

- *Tx*: no se puede evaluar el tumor primario.
- *To*: no hay evidencia de tumor primario.
- *Tis*: CM *in situ*. Incluye el intraductal o lobulillar *in situ* o la enfermedad de Paget del pezón sin tumor (si existe tumor se clasifica según el tamaño).
- *T1*: tumor menor o igual a 2 cm en su diámetro máximo.
 - *T1a*: tumor menor de 0,5 cm.
 - *T1b*: » » de 0,5-1 cm.
 - *T1c*: » » de 1-2 cm.
- *T2*: tumor de 2-5 cm en su diámetro máximo.
- *T3*: tumor mayor de 5 cm en su diámetro máximo.
- *T4*: tumor de cualquier tamaño con extensión directa a piel o a pared torácica.
 - *T4a*: tumor con fijación a pared torácica (incluyendo costillas, intercostales y serrato mayor. No incluido pectoral).

- *T4b*: tumor con afectación cutánea (edema, infiltración de la piel o piel de naranja, ulceración o nódulos cutáneos).
- *T4c*: asociación de los dos anteriores.
- *T4d*: ca. inflamatorio.

Afectación ganglionar regional (N):

- *Nx*: no puede ser evaluada.
- *No*: no hay adenopatías axilares palpables.
- *N1*: adenopatías axilares homolaterales palpables móviles.
- *N2*: adenopatías homolaterales palpables fijas.
- *N3*: afectación de la cadena linfática de la mamaria interna.

Metástasis a distancia (M):

- *Mx*: no puede ser evaluada la presencia o no de metástasis.
- *Mo*: no hay metástasis a distancia.
- *M1*: metástasis a distancia, incluida la afectación supraclavicular homolateral.

Clasificación por estadios clínicos:

- | | |
|-------------------------------------|------------|
| 1. <i>Estadio O</i> : Tis No Mo | |
| 2. <i>Estadio I</i> : T1 No Mo | |
| 3. <i>Estadio IIA</i> : T0-1 N1 M0 | T2 NoMo |
| 4. <i>Estadio IIB</i> : T2 N1 M0 | T3 N0 M0 |
| 5. <i>Estadio IIIA</i> : T0-3 N2 M0 | T3 N1 M0 |
| 6. <i>Estadio IIIB</i> : T4 No MO | T0-4 N3 MO |
| 7. <i>Estadio IV</i> : T0-4 N0-3 M1 | |

Factores pronósticos

- *Estado de los ganglios axilares*: es el principal factor pronóstico del CM. El número de ganglios afectados condiciona la supervivencia:
 - * 75% de supervivencia a los 30 años si ganglios negativos.
 - * 45-50% de supervivencia a los 10 años si hay de 1 a 3 ganglios afectados.

* 10% de supervivencia a los 10 años si más de 4 ganglios afectados.

Sin embargo, no hay que olvidar que un tercio de pacientes con ganglios negativos experimenta metástasis a distancia.

- *Tamaño del tumor*: el segundo factor en importancia. Si es menor de 1 cm hay un 90% de supervivencia a los 20 años. Si es mayor de 5 cm hay metástasis ganglionares en casi el 75%.
- *Factores anatomopatológicos*: tipo histológico, grado de diferenciación, ploidías, angiogénesis, invasión vascular o linfática, presencia de necrosis...
- *Receptores hormonales*: los receptores esteroideos nucleares para estrógenos y progesterona predicen el éxito o el fracaso del tratamiento complementario endocrino: si están presentes la respuesta es mejor y más a mayor concentración. Los pacientes sin receptores hormonales tienen un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia menores.

Principales líneas terapéuticas

- *Cirugía*: es la principal modalidad terapéutica para el tratamiento del CM a nivel local. Los avances en el diagnóstico precoz y en los tratamientos coadyuvantes, así como el nuevo concepto del CM como una enfermedad sistémica desde el principio, conducen a una actitud cada vez más conservadora en los procedimientos quirúrgicos. Actualmente se enfoca el CM como un trabajo multidisciplinario, en el que intervienen cirujanos, patólogos, radioterapeutas, bioquímicos y oncólogos clínicos. En este contexto, el papel del cirujano es realizar una cirugía lo menos agresiva posible, que permita un buen control locorregional del tumor, una estadificación que defina la extensión de la enfermedad y su pronóstico y guíe cualquier tratamiento sistémico o regional.
 - Los principales procedimientos quirúrgicos que se utilizan hoy en día son la mastectomía radical modificada (extirpación de la mama y ganglios linfáticos axilares,

conservando o no el pectoral menor) y la cirugía conservadora (tumorectomía y linfadenectomía axilar). Datos estadísticos mundiales informan de cifras de supervivencia similares con ambos procedimientos. La clave está en una selección adecuada de las pacientes, lo que se realiza considerando aspectos como el tamaño del tumor, su localización, multifocalidad, etc. La cirugía conservadora requiere ser complementada con radioterapia, por ello no es posible si aquella está contraindicada (embarazo, enfermedades del colágeno, etc.). El deseo de la paciente es un factor fundamental a tener en cuenta antes de decidir.

- *Radioterapia*: es el otro procedimiento de control locorreccional, aparte de la cirugía. Sus indicaciones actuales son la destrucción de posibles células tumorales residuales en la mama tras cirugía conservadora, a veces como complemento a la mastectomía y linfadenectomía si el tumor era grande o había numerosos ganglios afectados y, como tratamiento paliativo de las metástasis.
- *Hormonoterapia*: se basa en bloquear la acción estimulante de los estrógenos sobre el crecimiento celular. La respuesta es mejor en tumores con receptores hormonales positivos. El fármaco más utilizado es el tamoxifeno, un antiestrógeno con acción estrogénica débil que es el agente antineoplásico más prescrito para el CM en el mundo. Reduce en un 40% el riesgo anual de desarrollar un CM contralateral. Actualmente se investigan otros antiestrógenos que pueden suprimir por completo la actividad estrogénica, lo que aumentaría la eficacia antitumoral y disminuiría el riesgo de Ca. de endometrio.

También se han usado gestágenos, antiprogestágenos como el Ru 486 o procedimientos de ablación ovárica, mediante cirugía, radioterapia o fármacos (agonistas GnRH, o los modernos inhibidores de la aromatasa, que impiden el paso de andrógenos a estrógenos).

- *Quimioterapia*: la quimioterapia coadyuvante mediante varios fármacos (CMF es la combinación más usada, con ci-

clofosfamida, metotrexate y fluoracilo), administrada tras la cirugía para destruir las posibles micrometástasis, reduce la posibilidad de recurrencia y muerte en todos los grupos de edad. Actualmente se investiga la quimioterapia neoadyuvante, utilizada antes de la cirugía. Su finalidad es reducir el volumen tumoral antes del tratamiento locorregional y los resultados parecen prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Celorio A, Calero F, Armas A. Fundamentos de Oncología Ginecológica. Ediciones Díaz de Santos S.A. 1986.
2. Disaia PJ, Creasman WT. Oncología Ginecológica Clínica. Mosby/Doyma Libros, 1995.
3. Fernández-Cid et al. Protocolos de Ginecología del Instituto Dexeus. Salvat 1991.
4. González-Merlo J. Oncología Ginecológica. Salvat Editores 1991.
5. Hermanek P, Hutter RVP, Sabin LH, Wagner G, Wittekind Ch. Atlas TNM de la UICC: Tumores de mama. Tumores Ginecológicos (patrocinado por Zeneca Farma). Springer-Verlag Ibérica S.A. 1988.
6. Iglesias Guiu X, Balagueró Lladó H, Xercavins Montosa J, Cabero Roura H. VI Curso Intensivo de Formación Continuada: Ginecología Oncológica (Guidotti Farma. Grupo Menarini). Ediciones Ergón S.A. 1998.
7. Shingleton HM, Fowler WC, Jordan JA, Lawrence WD. Oncología Ginecológica. McGraw-Hill Interamericana 1998.

17 Patología no infecciosa de la vulva

Enfermedades benignas

E. Álvarez y J. J. Escribano

El prurito vulvar es motivo frecuente de consulta urgente en ginecología. En este capítulo no se abordarán los procesos infecciosos de vulva y vagina que pueden producirlo; ni la patología maligna o premaligna vulvares, que con frecuencia se manifiestan inicialmente con esta sintomatología. Se analizarán los trastornos epiteliales vulvares pruriginosos no neoplásicos, sus hallazgos clínicos y las posibilidades de tratamiento.

Los trastornos epiteliales vulvares no neoplásicos se llamaban hasta 1989 *distrofias vulvares*. En esa fecha se cambió la clasificación de los mismos y su nomenclatura, con objeto de que dermatólogos, ginecólogos y anatomopatólogos utilizasen la misma terminología. Diez años después es todavía frecuente el uso de la antigua denominación para referirnos a esta entidad. En el siguiente esquema constan la clasificación de las distrofias vulvares y su equivalente en la actual nomenclatura:

1. Distrofia atrófica, liquen escleroatrófico o craurosis vulvar → Esclerosis liquenificada.
2. Distrofia hiperplásica o liquen hiperplásico:
 - Benigna o leucoplasia simple sin atipias → Hiperplasia de células escamosas.
 - Potencialmente maligna, enfermedad de Bowen, papulosis bowenoide o eritroplasia de Queyrat o Carateaud → VIN III.
 - Potencialmente maligna con atipia leve → VIN I y II.
3. Distrofia mixta → Trastornos epiteliales vulvares mixtos.

Esclerosis liquenificada

Atrofia epitelial asociada a hialinización del corion de etiología desconocida. Actualmente se considera que no degenera ni progresa a cáncer de vulva, aunque hasta el 60% de los carcinomas vulvares epidermoides coexisten con una esclerosis liquenificada. También es frecuente la asociación con VIN III.

La mucosa vulvar se adelgaza y adquiere un aspecto pálido, nacarado y brillante. Se acompaña de atrofia completa o parcial de los labios (especialmente los menores) en un tercio de los casos y, en ocasiones, produce estenosis del introito vaginal. Pueden aparecer formas localizadas y difusas. Las primeras son más difíciles de diagnosticar y se debe realizar biopsia para descartar procesos malignos o premalignos. Las formas difusas pueden diagnosticarse fácilmente a simple vista, aunque también se recomienda hacer biopsia para diferenciarlas de otras dermatopatías. Suele aparecer en mujeres postmenopáusicas. En el 80% de los casos se asocia a prurito vulvar, acompañado o no de dispareunia, disuria y ardor. El resto de los casos son asintomáticos.

El tratamiento que mejores resultados ofrece es propionato de testosterona al 2%, una aplicación cada 8-12 horas, durante 4-6 semanas. Generalmente requieren tratamiento a largo plazo, incluso durante toda la vida; en estos casos suele ser suficiente una aplicación del mismo fármaco una o dos veces por semana. Al inicio del tratamiento se puede asociar un corticoide tópico con objeto de controlar el prurito rápidamente, posteriormente debe interrumpirse pues los corticoides pueden acentuar la atrofia epitelial. La desaparición del prurito ocurre en el 70% de las mujeres, aunque la mejoría de las lesiones clínicas es menos aparente, sobre todo en los casos de larga evolución. Los efectos secundarios son infrecuentes: hipertrofia del clítoris, aumento de la libido e incremento del vello local.

Las pacientes que no responden a la testosterona y aquellas con efectos secundarios intolerables, pueden mejorar, según publicaciones recientes, con progesterona tópica.

Hiperplasia de células escamosas

El potencial maligno de esta lesión es una cuestión controvertida, algunos autores hablan de un 1-5% de probabilidad de evolucionar a carcinoma vulvar.

Suele ser consecuencia del rascado vulvar crónico; generalmente aparece en pacientes que padecen vulvovaginitis candidiásicas de repetición, vulvitis atrófica, etc.

A la inspección vulvar aparecen lesiones papulosas, de contornos poco definidos, en muchas ocasiones leucoplásicas, difícilmente diferenciables clínicamente de las VIN. Producen prurito vulvar tan intenso que en ocasiones despierta a la paciente. Pueden acompañarse de erosiones epiteliales, ardor y dispareunia.

El tratamiento consiste en la aplicación de corticoides tópicos como el valerianato de betametasona, tras el tratamiento primario de la enfermedad subyacente, que calman el prurito rápidamente. Se debe mantener el tratamiento durante 3-4 semanas, hasta que el epitelio recupera su aspecto inicial, para evitar las recaídas. En casos de lesiones recidivantes, la corticoterapia local puede prolongarse de manera intermitente y asociarse a antihistamínicos por vía oral o a hidroxizina nocturna.

Otras dermatopatías vulvares pruriginosas

Psoriasis

La localización vulvar de esta enfermedad es infrecuente. En cambio, si consideramos la patología vulvar, la psoriasis es una enfermedad frecuente de la misma y en algunas series alcanza el 37% de las lesiones inflamatorias de la vulva. El prurito es muy frecuente.

Dermatitis seborreica

Es una dermatosis inflamatoria poco frecuente en la vulva. Se manifiesta por la presencia de lesiones eritematoescamosas, intensamente pruriginosas. Su aspecto es similar a la candidiasis vulvar, pero los análisis microbiológicos son negativos.

Liquen plano

Su etiología es controvertida, en ocasiones relacionada con la ingesta de ciertos medicamentos. Las lesiones suelen localizarse en la cara anterior de las muñecas, las piernas, la región lumbar, los tobillos y la mucosa oral. Las lesiones localizadas en vulva son raras, en general de características superponibles a las de otras localizaciones, pequeñas pápulas violáceas pruriginosas en la piel y una red de estrías blanquecinas y pápulas leucoqueratósicas en las mucosas.

El liquen plano erosivo es una forma clínica especial, que generalmente aparece en la vulva, la vagina y la mucosa oral. Son placas eritematosas erosivas muy dolorosas, de bordes netos blanquecinos. Cuando la localización es exclusivamente genital, el diagnóstico suele ser difícil. Cursa con leucorrea amarillenta y hemorrágica, mucosa vaginal congestiva y que sangra fácilmente, por lo que se suele sospechar durante largo tiempo vaginitis infecciosa. A largo plazo puede producir atrofia genital y sinequia de labios menores. Es una enfermedad grave debido a las molestias funcionales que produce. El riesgo de malignización del liquen plano bucal es bien conocido, sin embargo no se ha descrito ningún caso de transformación maligna de las lesiones genitales.

La respuesta a la corticoterapia local suele ser excelente, en algunos casos es necesario utilizar dapsona, corticoterapia sistémica o ciclosporina local. Las recaídas son frecuentes al suspender el tratamiento.

Eccemas de contacto

Prurito y erupciones vesiculosas, erosivas o liquenificadas, que en ocasiones aparecen años después de una buena tolerancia a un producto. El tratamiento consiste en la interrupción del producto y corticoterapia local.

BIBLIOGRAFÍA

1. Disaia, Creasman. Preinvasive disease of the vagina and vulva. Clinical Gynecology Oncology. pp. 33-50. Ed. Mosby 1997.

2. Moyal Barraco M, Pelisse M. Distrofias y localizaciones vulvares de las dermatosis. Enciclopedia Médico-Quirúrgica. Tomo 2: 510-A-20. 1990.
3. Kaufman R, Faro S. Trastornos epiteliales no neoplásicos de la vulva (distrofia vulvar). Ed. Mosby-Doyma, Madrid 1996. pp. 135-165.
4. Recari Elizalde E et al. Distrofia vulvar y otras dermatopatías vulvares. Lesiones premalignas de la vulva. Manual del Residente de Ginecología y Obstetricia. Tomo II. Madrid 1997. pp. 1681-90.

Patología premaligna y maligna de vulva

G. Pedroviejo y R. Abad

Introducción

Este grupo de alteraciones ha presentado un aumento de su incidencia en los últimos 20 años, en parte por un aumento en el número y precocidad del diagnóstico, y en parte por un aumento real. Sin embargo no se ha incrementado la incidencia de carcinoma infiltrante. La incidencia del carcinoma *in situ* de vulva es del 2,1/105 mujeres. La edad media es de 51 años, con una tendencia a disminuir en algunas zonas.

Clasificación

En 1987 la ISSVD (International Society for the Study of Vulvar Diseases) establece la clasificación de las neoplasias intraepiteliales de la vulva que agrupa un espectro de lesiones con características histológicas similares (pleomorfismo nuclear, hiperchromasia, alteraciones de la maduración epitelial con pérdida de polaridad de los queratinocitos y aneuploidia con mitosis), clasificándolas en VIN I, II, III, según la gravedad y extensión de las mismas (grosor del epi-

telio afectado). El carcinoma *in situ* quedaría incluido dentro de este conjunto de lesiones, siendo equiparable al actual criterio de VIN III (espesor completo del epitelio con células atípicas o inmaduras).

• Clasificación:

1. ESCAMOSAS: – VIN I-Displasia leve (atipia leve).
– VIN II-Displasia moderada (atipia moderada).
– VIN III-Displasia severa (atipia severa).
– VIN IV- Ca. *in situ*.
2. NO ESCAMOSAS: Enfermedad de Paget de la vulva. Melanoma *in situ*.

Desde 1993 los carcinomas epidermoides de vulva (escamosos) se clasifican en tres subtipos histológicos: basaloide, verrucoso, y escamoso queratinizante. Los dos primeros se asocian con infección por HPV (sobre todo el tipo 16) y el escamoso queratinizante con las lesiones precursoras hiperplásicas (liquen escleroso, hiperplasia de células escamosas, otras dermatosis).

La Neoplasia Intraepitelial Vulvar se ha subdividido en dos tipos: basaloide, y verrucoso. El perfil epidemiológico de estas pacientes es similar a las del cáncer de cérvix, compartiendo factores de riesgo como: promiscuidad, primera relación sexual temprana, fumadoras, condilomatosis y bajo nivel socio económico. Aproximadamente el 85% de estas pacientes tienen DNA-HPV. Serían precursores de sus homónimos invasores.

Sería discutible la existencia de un tercer tipo de Ca. *in situ* queratinizante, que sería un paso intermedio entre las distrofias hiperplásicas y el carcinoma infiltrante queratinizante, cuyos factores etiopatogénicos se desconocen.

Clínica

Aparece en mujeres entre 35-54 años (más baja para el basaloide y el verrucoso). Los síntomas más frecuentes son: dolor, *prurito* y sensación de bulto genital. Un 20% de las pacientes son asintomáticas. Las lesiones pueden presentar diferentes aspectos a la ins-

pección: papular hiperpigmentada única o múltiple (Bowenoide), macular, hiperqueratósica y blanquecina. Alrededor de un 60% las lesiones son multifocales. Entre un 20-40% de estas pacientes han padecido previa o simultáneamente otra neoplasia epitelial del tracto genital inferior (vagina o cérvix).

Diagnóstico

Es histológico mediante biopsia. Hay que buscar la zona de sospecha y ver si la lesión es única o múltiple.

- Inspección: ayudados por una lupa de 8-10 aumentos.
- Test de Collins (azul de toluidina). Se utiliza para seleccionar la zona a biopsiar. Tiene una sensibilidad cercana al 100% en los casos de VIN III (con tinción fuerte), pero la especificidad es del 54% y el VPP del 24% (se tiñen todas las células nucleadas sean malignas o no).
- Vulvoscopia: no existe una clasificación para las lesiones vulvares y es difícil diferenciar una infección por HPV de una VIN. Se utiliza sobre todo para la localización de las zonas sospechosas a biopsiar. Las imágenes más típicas son: leucoplasia, que si es hiperqueratósica es sugestiva de VIN, papilomatosis/condilomatosis y lesiones pigmentadas o eritroplásicas.

Evolución

Se sabe que un 87% de los carcinomas *in situ* de vulva no tratados evolucionarán a carcinoma invasor. Un 3,8% de los carcinomas *in situ* de vulva tratados evolucionan a carcinoma invasor y de ellos un 50% se asocian a otros carcinomas del tracto genital inferior. Son factores de riesgo para la progresión del carcinoma, la inmunodepresión y la multifocalidad. La incidencia de recidivas se estima entre el 36%-48%, con una media de 4 años de evolución, y se asocia con multifocalidad, grado de VIN (III), asociación a otros carcinomas del tracto inferior y, sobre todo, al estado de los márgenes quirúrgicos (libres o afectados) tras la primera cirugía (46% de recidiva si había bordes afectados, frente al 17% si estaban libres).

Tratamiento

En 1996 La Sociedad de Oncología Americana, publicó una serie de opciones terapéuticas ante un VIN III, sin establecer recomendaciones concretas.

- Excisión local amplia (márgenes libres entre 0,5-1 cm) en lesiones únicas.
- Vulvectomía simple en lesiones múltiples.
- Vulvectomía cutánea con injerto en lesiones multifocales extensas.
- Ablación con láser.*
- 5-Fluoracilo.*

* En estos casos no se dispone de pieza para estudio histológico (menos recomendable).

No parece existir una relación directa entre evolución desfavorable y tipo de tratamiento elegido. Hay que tener en cuenta la presencia de un carcinoma infiltrante oculto entre un 18%-33% de los casos etiquetados inicialmente como carcinoma *in situ*.

Carcinoma invasor de vulva

Introducción

El cáncer de vulva es un tumor poco frecuente, representando el 3-8% de todos los cánceres del aparato genital. Aparece en mujeres mayores postmenopáusicas, con máxima incidencia en la década de los 60 años (el 75% de los casos en mujeres > 50 años, 30% en > 75 años). Existe otro pico de edad en mujeres jóvenes (45 años), que está aumentando en los últimos años y supone el 15% de los casos, siendo con frecuencia carcinomas en el seno de VIN III basaloide. El aumento de la esperanza de vida supone un aumento en su incidencia, que puede estar contrarrestado por el aumento diagnóstico de lesiones precursoras (VIN). En el 90% de los casos son carcinomas escamosos. Le siguen en frecuencia: melanoma (4,8%), sarcoma (2,2%), carcinoma de células basales (1,4%), carcinoma de la glándula de Bartholino (1,2%) y el adenocarcinoma (0,6%). La localización más frecuente es en los labios mayores (60%), labios menores (20%), clítoris (12%) y periné (6%).

Clasificación

FIGO 1988-estadios quirúrgicos. Desde 1995 se acepta la subclasificación del estadio I en Ia y Ib, según la profundidad de la invasión estromal, apareciendo de esta manera el concepto de carcinoma microinvasor.

Estadio 0 (Tis)	carcinoma <i>in situ</i> (intraepitelial)
Estadio I (T1N0M0)	Tumor confinado a la vulva y/o periné, < o igual a 2 cm en la dimensión mayor. Adenopatías no palpables. Ia, invasión menor o igual a 1 mm, sin afectación del espacio vascular o linfático. Ib, invasión del estroma > 1 mm.
Estadio II (T2N0M0)	Tumor confinado a la vulva y/o periné > 2 cm en la mayor dimensión. Adenopatías no palpables.
Estadio III (T3N0M0. T1,2,3N1M0)	Tumor de cualquier tamaño con (1) extensión a la uretra baja y/o vagina y/o ano (2) metástasis en ganglios linfáticos regionales unilaterales.
Estadio IVa (T4N0M0. T1-4N2M0)	Tumor que invade alguna de las siguientes estructuras: uretra superior, mucosa vesical, mucosa rectal, huesos pélvicos y/o, metástasis en ganglios linfáticos regionales bilaterales.
Estadio IVB (T1-4N0-2M1)	Tumor de cualquier tamaño, con o sin afectación ganglionar regional, con metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos pélvicos.

Clasificación TNM (UICC)

T = tumor primario. Tis = carcinoma preinvasivo (Carcinoma *in situ*).

T1 = tumor confinado a la vulva y/o periné < o igual a 2 cm en la dimensión mayor. T2 = tumor confinado a la vulva y/o periné, mayor de 2 cm en su dimensión mayor. T3 = tumor de cualquier tamaño con extensión a la uretra y/o vagina y/o ano. T4 = tumor de cualquier tamaño que infiltra la mucosa vesical y/o rectal y/o mucosa de la uretra superior y/o afectación ósea.

N = ganglios linfáticos regionales. N0 = no metástasis en ganglios linfáticos regionales. N1 = metástasis en ganglios linfáticos regionales unilaterales. N2 = metástasis en ganglios linfáticos regionales bilaterales.

M = metástasis a distancia. M0 = no metástasis clínicas. M1 = metástasis a distancia, incluyendo los ganglios linfáticos pélvicos.

La OMS recomienda una clasificación histológica:

1. Tumores epiteliales: carcinoma *in situ*, enfermedad de Paget extramamaria, carcinoma escamocelular (epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma basocelular.
2. Tumores no epiteliales: rabdomiosarcoma embrionario, tumor de células granulosas (mioblastoma de células granulosas).
3. Tumores misceláneos: tumor del sistema melanógeno, tumor del tejido mamario.
4. Tumores secundarios.
5. Tumores no clasificados: glándula de Bartholino (adenocarcinoma, escamoso).

Los factores pronósticos del cáncer de vulva son: tamaño tumoral, grado tumoral, invasión estromal, afectación del espacio vascular o linfático. La afectación ganglionar regional es el principal factor pronóstico y depende de los anteriores. Existen informes de que los tumores que evidencian infección por HPV tienen mejor pronóstico.

Clínica

Habitualmente se manifiesta como *prurito* de larga duración. También pueden consultar por: dolor, nódulo, úlcera, zona pigmentada o síntomas urinarios. Hay que valorar factores de riesgo,

y antecedentes de distrofias, VIN III, HPV y alteraciones del sistema inmunitario. A la exploración se puede presentar como un nódulo, úlcera o alteraciones de la pigmentación. El cáncer Verrucoso (condiloma gigante de Buschke & Löwenstein) se presenta como una masa exofítica grande de consistencia cartilaginosa ulcerada o no. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con los condilomas. El tratamiento es la excisión local que debe ser lo suficientemente profunda para diferenciarlo de los condilomas. La linfadenectomía es cuestionable, excepto si los ganglios son patológicos en la exploración, porque este tumor es agresivo localmente pero no metastatizante. La radioterapia está contraindicada por su ineficacia y porque puede inducir un comportamiento agresivo del tumor, con cambios anaplásicos del mismo. Las recurrencias locales son frecuentes.

El melanoma de vulva, aparece en mujeres de 65 años como lesiones hiperpigmentadas, elevadas y a veces ulceradas, en general localizadas en los labios menores o en el clítoris. El pronóstico está relacionado con el tamaño y la profundidad de la invasión del tumor. Existen tres clasificaciones: Clark, Breslow y Chung. El tratamiento es quirúrgico y menos trascendente la linfadenectomía. El pronóstico esta en función del nivel (estadio) de la lesión.

La diseminación tumoral se produce por continuidad y por vía linfática (trabajos de Perry-Jones sobre el drenaje linfático de la vulva), siendo rara la vía hematógena. Se puede plantear el tratamiento en función de los ganglios afectados. Existen anastomosis linfáticas de un lado a otro, pero en general lesiones localizadas > 2 cm de la línea media, rara vez comprometen los ganglios contralaterales. También es raro que haya afectación contralateral si no están infiltrados los ganglios homolaterales.

La primera estación linfática es la de los ganglios femorales o inguinales superficiales; el siguiente paso es el de los inguinales o femorales profundos (por debajo de la fascia cribiforme) y de aquí se extienden a los ganglios pélvicos y paraórticos. El ganglio de Cloquet (centinela) es el último ganglio femoral y su infiltración puede suponer la extensión de la enfermedad a los ganglios pélvicos. El clítoris tiene un drenaje linfático directo a la pelvis a través de los linfáticos obturadores. Las lesiones que afectan al ano pue-

den extenderse a los ganglios paraórticos a través de los linfáticos hemorroidales y, los que afectan a la vagina directamente a los ganglios paraórticos.

Diagnóstico

El diagnóstico es histológico. Cualquier lesión vulvar debe ser biopsiada (sobre todo en mujeres mayores). Si se hace una biopsia incisional debe incluirse todo el espesor de la lesión y un segmento de la piel adyacente de apariencia normal. Deben utilizarse los mismos medios diagnósticos que para el carcinoma *in situ*. Ante el diagnóstico de carcinoma invasor de vulva hay que analizar la profundidad de la infiltración, el grado de diferenciación y la permeación linfática. Tumores especiales como los melanomas deben ser valorados según los índices de Bleslow o Clarke. Hay que realizar un estudio de extensión, para planear un tratamiento correcto. Así se practicarán citología cérvico-vaginal, uretrocistoscopia, rectoscopia, radiografía de tórax, gammagrafía ósea, TAC o RMN para valorar los ganglios pélvicos, paraórticos, y el hígado.

Tratamiento

La cirugía es el tratamiento principal del cáncer de vulva. El pronóstico de estas pacientes mejoró cuando se aceptó la resección vulvar radical (Way, 1948). Todavía se considera el tratamiento estándar del cáncer de vulva siguiendo los criterios de Tausig y Way, la vulvectomy radical con linfadenectomía inguinal bilateral con o sin linfadenectomía pélvica sistemática o selectiva. Hacker en 1981, describe una técnica modificada de la vulvectomy radical en bloque, mediante tres incisiones separadas y con menor morbilidad. Sin embargo las altas cifras de morbi-mortalidad perioperatoria, hace que se reconsidere la aplicación uniforme de este tratamiento en todos los casos/estadios del carcinoma de vulva. Así, en la actualidad, en los carcinomas de bajo riesgo no se aplica el criterio de radicalidad. Un estudio del Gynecologic Oncologic Group en 1986, encuentra que las pacientes con ganglios femorales profundos (pélvicos) infiltrados tenían una supervivencia a los 2 años

mayor si se sometían a radioterapia externa pélvica. La linfadenectomía pélvica es en general desestimada y sustituida por la radioterapia transcutánea, con mejoría de los resultados. Algunos estudios como el de Daly y Million que encuentran resultados similares de supervivencia en pacientes con vulvectomía radical y radioterapia inguinal y pélvica, frente a vulvectomía radical más linfadenectomía inguinal. Aunque el tratamiento quirúrgico está muy estandarizado, se debe intentar personalizar cada caso.

Hay que considerar una serie de datos antes de planear el tratamiento.

- Operabilidad del 95%.
- Metástasis en ganglios inguinales: 30%-40%.
- Metástasis en ganglios pélvicos: 5%.
- Supervivencia media a los 5 años: 65%-85%.
- Supervivencia media a los 5 años: N(-) = 70%-90%, N(+) = 25%-40%.
- Mortalidad perioperatoria: 1%-5%.
- Dehiscencia de suturas: 40%-85%.
- Reintervenciones por complicaciones: 10%-15%.
- Edema crónico de miembros inferiores: 30%-70%.
- Prolapso genital: 15%-20%.

El enfoque terapéutico propuesto por Disaia es:

- * Estadio Ia de localización central o lateral: excisión local amplia con margen de seguridad de 2 cm y observación de la paciente.
- * Estadios Ib y II con lesión localizada > 1 cm de la línea media: excisión radical con márgenes de 3-4 cm y linfadenectomía inguinal homolateral con biopsia intraoperatoria. Si ganglios positivos: linfadenectomía inguinal contralateral y radioterapia adyuvante. Si ganglios negativos: observación. Si la lesión tiene localización central: excisión radical con márgenes de 3-4 cm y linfadenectomía inguinal bilateral intraoperatoria. Si ganglios negativos: observación. Si ganglios positivos: radioterapia adyuvante.
- * Estadios III y IV: ganglios inguinales resecales; linfadenectomía inguinal bilateral. Si no están afectados la uretra, la vejiga, o el recto, se realiza una vulvectomía radical. Si los már-

genes de ésta están afectados se realiza radioterapia adyuvante. Si hay afectación de uretra, vejiga, o recto se aplica radioterapia sobre vulva y regiones inguinales, y se da quimioterapia. Posteriormente se hace resección quirúrgica de la enfermedad residual. Si los ganglios inguinales no son resecables (ulcerados, fijos), se hace tratamiento con quimioterapia y radioterapia en vulva y regiones inguinales. En un segundo tiempo linfadenectomía inguinal bilateral y se reseca la enfermedad vulvar residual.

Las pacientes con recurrencias locales o a distancia tienen mal pronóstico, con tasas de supervivencia a los 5 años del 50% en la recurrencia vulvar y del 10% si es a distancia.

La supervivencia a los 5 años por estadios es:

Estadio I = 98%, Estadio II = 85%, Estadio III = 74%
y Estadio IV = 31%

BIBLIOGRAFÍA

1. Oncología Ginecológica Clínica. Disaia, Creasman. 4ª edición. Mosby/Doyma.
2. Handbook of Gynecologic Oncology. Steven Piver. 2ª edición. Little, Brown and Company.
3. Nicolás López García MA, Lozano Barriuso R, González B. Cáncer de vulva. Protocolos SEGO 1988.
4. Moyal-Barracco M, Bergeron C. Neoplasias intraepiteliales de la vulva. Enciclopedia Médico-Quirúrgica, 510-A-25.
5. Cáncer de vulva. Protocolo. Sección de Oncología Hospital Severo Ochoa.
6. Navarro Vila C, Santos Miranda R, Carrión Galindo. Protocolos de tratamiento de Tumores (Tomo I). Comunidad de Madrid, C. de Salud, 1990.
7. Miranda Serrano P, Noguero Meseguer A, Garzón. Carcinoma *in situ* de vulva. Programa Actualización SEGO 1999.

18 Fármacos en ginecología

Vademécum

J. J. Escribano y R. Abad

Presentamos una lista de fármacos que completan los introducidos en el texto.

Anticonceptivos hormonales

Composición	Nombre comercial	Presentación
<i>Orales Monofásicos</i>		
EE + Acetato de Ciproterona.	Diane 35 /(diario)	35 mcg EE+2 mg ACP
EE + Levonorgestrel	Neogynona	50 mcg EE+250 mcg LNG
EE + Linestrol	Neo-lyndiol	50 mcg EE+2,5 mg Li
	Ovoplex	50 mcg EE+250 mcg LNG
EE + Levonorgestrel	Microgynon	30 mcg EE+150 mcg LNG
EE + Levonorgestrel	Ovoplex/(30-150)	30 mcg EE+150 mcg LNG
EE + Desogestrel	Microdiol	30 mcg EE+150 mcg DSG
EE + Gestodeno	Meliane	20 mcg EE+75 mcg GSD
EE + Gestodeno	Harmonet	20 mcg EE+75 mcg GSD
EE + Desogestrel	Suavuret	20 mcg EE+150 mcg DSG
EE + Gestodeno	Gynovin	30 mcg EE+75 mcg GSD
EE + Gestodeno	Minulet	30 mcg EE+75 mcg GSD
EE + Gestodeno	Melodene	15 mcg EE+60 mcg GSD
EE + Gestodeno	Minesse	15 mcg EE+60 mcg GSD
Desogestrel	Cerazet	75 mcg DSG

Composición	Nombre comercial	Presentación
<i>Orales Trifásicos</i>		
EE + Levonorgestrel	Triagynon	30/40/30 mcg EE 50/75/125 mcg LNG
EE + Levonorgestrel	Triciclor	30/40/30 mcg EE 50/75/125 mcg LNG
EE + Gestodeno	Trigynovin	30/40/30 mcg EE 50/70/100 mcg GSD
EE + Gestodeno	Triminulet	30/40/30 mcg EE 50/70/100 mcg GSD

Parenterales

150 mg Medroxiprogesterona	Depoprogevera	1 vial/3 meses
10 mg enantato de estradiol	Topasel	1 vial/1 mes
150 mg dihidroxiprogesterona		

EE (etinil estradiol), LNG (levonorgestrel), DSG (deosgestrel), GSD (gestodeno).
 Sistema de liberación hormonal intrauterina (DIU)
 52 mg Levonorgestrel, Mirena, Liberación 20 mcg/24 h (5 años)

Anticoncepción hormonal de emergencia

Neogynona, Ovoplex (2 comp/12 horas/1 día).
 Postinor, Norlevo (1 comp/12 horas/1 día).

Hiperprolactinemia

Composición	Nombre comercial	Dosis
Lisuride	Dopergin	0,2 y 1 mg/día
Bromocriptina	Parlodel	2,5 mg/día (30-40 mg max)
Quinagolida	Norprolac 25-50-75	25 mcg/d (3 días) inicio 50-150 mcg/d continuo
Cabergolina	Dostinex 0,5	0,25 mg/2 veces semana Max 2 mg/semana

Dismenorrea

Composición	Nombre comercial	Dosis
<i>AINE</i>		
Ac. Mefenámico	Coslan	250-500 mg/8 horas
Ac. Flufenámico	Movilisin	100-200 mg/8 horas
Ibuprofeno	Alginasdin 400-600	400-600 mg/6-8 horas
	Neobrufen 400-600	400-600 mg/6-8 horas
	Espidifen 400-600	400-600 mg/6-8 horas
	Saetil 400	400 mg/6-8 horas
Naproxeno	Naprosyn	500 mg/6 horas
	Antalgin	500 mg/6 horas
Ketoprofeno	Fastum	40 mg/8 horas
	Orudis	50 mg/8 horas
Piroxicam	Cycladol	20 mg/día
Dexketoprofeno	Enantyum 12,5/25	12,5/25 mg/6-8 horas
Dexketoprofeno	Quiralam 12,5/25	12,5/25 mg/6-8 horas
Nimesulida	Guaxam	200 mg/día
<i>AHO</i>		
<i>ESPASMOLÍTICOS</i>		
Escopolamina	Buscapina 10-20	10-20 mg/6-8 horas

Terapia hormonal sustitutiva

Nombre comercial	Vía	Composición/Dosis
<i>Estrógenos</i>		
Equin 0,625	Oral	E conjugados equinos 0,625-1,25 mg/d
Premarin 0,625-1,25	»	»
Progynova 1 mg	»	Valerianato de Estradiol 1-2 mg/d
Meriestra 1-2 mg	»	Valerianato de Estradiol 1-2 mg/d
Vagifem	Vaginal	Estradiol 25 mcrg
Absorlent 25-50-100	Transdérm	E 50-100 mcg/d(2 parches/semana)
Estraderm Matrix 25-50-100	»	»
Menorest 37,5-50-75-100	»	»
Evopad 50	»	»
Alcis 25-50-100	»	»
Dermestril 25-50-100	»	»
Cimpack 25-50-100	»	»
Alcis 25-50-75	»	E 50 mcg 1 parche/semana
Progynova 50 Parches	»	»
Cliogan 50	»	»
Oestraclin 0,06%	Percutánea	E 1,5 mg por medida
Ovestinon 0,25-0,50	Oral	Estriol 0,25 mg/d
	Vaginal	Estriol 0,50 mg/d (2-3 sem)/1/2-3 d
Synapause 2	Oral	Estriol 2 mg
Colpotrofin	Vaginal	Promestrieno caps 10 mg, crema 1%
<i>Estrógenos+Gestágenos</i>		
Premelle 2,5	Oral	E conjugados equinos 0,625 + Acetato Medroxi Prog 2.5 mg
Premelle 5	»	E conjugados equinos 0,625 + Acetato Medroxi Prog. 5 mg
Perifem	Oral	V Estradiol 2 mg+Medroxi Prog 10 mg
Activelle	»	Estradiol+Acetato Noretisterona
Trisequens	»	Estradiol+Acetato Noretisterona
Merigest	»	Estradiol+Acetato Noretisterona
Merigest Combi 1-2	»	Estradiol+Acetato Noretisterona
Progluton	»	V Estradiol 2 mg+Norgestrel 0,5 mg

Nuvelle	»	V Estradiol 2 mg+Levonorgest 75 mcg
Auroclin	»	V Estradiol 2 mg+Levonorgest 75 mcg

Nombre comercial	Vía	Composición/Dosis
Climen	Oral	V Estradiol 2 mg+ Ciproterona 1 mg
Clisin	»	V Estradiol 2 mg+ Ciproterona 1 mg
Absorlent plus	Transderm	Estrad 50 mcg+ Noretister 250 mcg
Estracomb TTS	»	Estrad 50 mcg+ Noretister 250 mcg
Estalis	»	Estrad 50 mcg+ Acet. Noretister 250 mcg

Gestágenos

Progevera 5-10	Oral	Medroxiprogesterona 5-20 mg/d
Colpro	»	Medrogestona 5-10 mg/d
Utrogestan 100	Oral/Vagin	Progest natur microniz 100-300 mg/d
Progeffik 100	»	Progest natur microniz 100-300 mg/d
Primolut-nor 5-10	Oral	Acetato Noretisterona 5-10 mg/d
Duphaston 10	»	Didrogesterona 10 mg/d

Otros preparados horm

Boltin	»	Tibolona 2,5 mg/d
--------	---	-------------------

Osteoporosis

Nombre comercial	Vía	Composición/Dosis
------------------	-----	-------------------

SERM

Evista	Oral	Raloxifeno 60 mg/d
Optruma	»	Raloxifeno 60 mg/d

Difosfonatos

Osteum	»	Etidronato 400 mg/d
Difosfen	»	Etidronato 400 mg/d
Fosamax	»	Alendronato 10 mg/d

Sales de calcio

Caosina 2,5	»	Carbonato cálcico
Carbocal 1,5	»	»

Nombre comercial	Vía	Composición/Dosis
Mastical	Oral	Carbonato cálcico
Natecal 600	»	»
Ibercal	»	Pidolato de calcio
Tepx Cal	»	»
Osteopor	»	Oseina-hidroxiapatito
Ideos	»	Carbonato cálcico+D
Ostine	»	»
Natecal D	»	»
Calcium Sandoz forte	»	Carbonato cálcico+Glubionato cálcico
<i>Vitamina D</i>		
<i>Calcitonina</i>		

**Schering
España, S. A.**

Méndez Álvaro, 55
28045 Madrid

www.schering.es
www.mujerhoy.net

**Schering AG
Alemania**

U-2234-E (13-12-01)